

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 125 µg romiplostima (romiplostim). Pēc sagatavošanas 0,25 ml lietošanai gatava šķīduma satur 125 µg romiplostima (500 µg/ml). Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 125 µg romiplostima.

Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 250 µg romiplostima (romiplostim). Pēc sagatavošanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 500 µg romiplostima (romiplostim). Pēc sagatavošanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 µg romiplostima.

Romiplostims tiek iegūts ar DNS rekombinantās tehnoloģijas palīdzību no *Escherichia coli* (*E. coli*) šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie:

Nplate ir paredzēts primāras imūnas trombocitopēnijas (ITP) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kas ir nejutīgi pret citu ārstēšanu (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija:

Nplate ir paredzēts hroniskas primāras imūnas trombocitopēnijas (ITP) ārstēšanai pediatriskiem pacientiem, kas vecāki par vienu gadu un ir nejutīgi pret citu ārstēšanu (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai pastāvīgi ir jānotiek hematoloģisko slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Nplate jālieto vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

Sākotnējā deva

Romiplostima sākotnējā deva ir 1 µg/kg, pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu.

Devas aprēķins

Lietojamā romiplostima tilpumu aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa masu, nepieciešamo devu un zāļu koncentrāciju.

1. tabula. Vadlīnijas pacienta individuāli lietojamās romiplostima devas un tilpuma aprēķināšanai

Pacienta individuālā deva (µg)	Pacienta individuālā deva (µg) = ķermeņa masa (kg) x deva µg/kg Aprēķinot sākotnējo devu, vienmēr jāizmanto faktiskā ķermeņa masa ārstēšanas sākumā. • Pieaugušajiem nākamās devas pielāgošana pamatojas tikai uz trombocītu skaita izmaiņām. • Pediatriem pacientiem nākamās devas pielāgošana pamatojas uz trombocītu skaita izmaiņām un ķermeņa masas izmaiņām. Ķermeņa masas atkārtota novērtēšana ieteicama ik pēc 12 nedēļām.
Ja pacienta individuālā deva ir ≥ 23 µg	Sagatavojiet liofilizēto produktu, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā. Rezultātā iegūtā koncentrācija ir 500 µg/ml. Ievadāmais tilpums (ml) = pacienta individuālā deva (µg) / 500 µg/ml (Noapaļojiet tilpumu līdz tuvākajai ml simtdaļai.)
Ja pacienta individuālā deva ir < 23 µg	Lai nodrošinātu precīzu dozēšanu, nepieciešama atšķaidīšana. Sagatavojiet liofilizēto produktu un tad atšķaidiet zāles, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā. Rezultātā iegūtā koncentrācija ir 125 µg/ml. Ievadāmais tilpums (ml) = pacienta individuālā deva (µg) / 125 µg/ml (Noapaļojiet tilpumu līdz tuvākajai ml simtdaļai.)
Piemērs	10 kg smagam pacientam romiplostimu uzsāk ar 1 µg/kg devu. Pacienta individuālā deva (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Tā kā deva ir < 23 µg, lai nodrošinātu precīzu dozēšanu, ir nepieciešama atšķaidīšana. Sagatavojiet liofilizēto produktu un tad atšķaidiet zāles, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā. Rezultātā iegūtā koncentrācija ir 125 µg/ml. Ievadāmais tilpums (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml

Devu pielāgošana

Terapijas sākumā devas aprēķināšanai jāizmanto pacienta faktiskā ķermeņa masa. Romiplostima deva vienu reizi nedēļā jāpalielina pakāpeniski ar soli 1 µg/kg, līdz pacienta trombocītu skaits sasniedz $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocītu skaits jānosaka ik nedēļu, līdz tiek sasniegts stabils trombocītu skaits ($\geq 50 \times 10^9/l$ vismaz 4 nedēļas bez devas pielāgošanas). Pēc tam trombocītu skaits jānosaka katru mēnesi un jāveic atbilstoša devas pielāgošana saskaņā ar tabulu (2. tabula), lai trombocītu skaitu uzturētu ieteicamajā diapazonā. Devas pielāgošanai un kontrolei skatīt zemāk 2. tabulu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 10 µg/kg vienu reizi nedēļā.

2. tabula. Vadlīnijas devas pielāgošanai, pamatojoties uz trombocītu skaitu

Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	Darbība
< 50	Palieliniet iknedēļas devu par 1 µg/kg
> 150 divās secīgās nedēļās	Samaziniet iknedēļas devu par 1 µg/kg
> 250	Neievadiet un turpiniet ik nedēļu noteikt trombocītu skaitu Pēc tam, kad trombocītu skaits ir samazinājies līdz $< 150 \times 10^9/l$, atsāciet lietošanu, samazinot iknedēļas devu par 1 µg/kg

Trombocītu atbildes reakciju individuālo atšķirību dēļ dažiem pacientiem trombocītu skaits pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas var strauji nokristies zem $50 \times 10^9/l$. Šajos gadījumos, ja tas ir klīniski nepieciešams, saskaņā ar medicīnisko novērtējumu var apsvērt augstāku trombocītu skaita robežlīmeni devas samazināšanai ($200 \times 10^9/l$) un ārstēšanas pārtraukšanai ($400 \times 10^9/l$).

Atbildes reakcijas zuduma vai nesekmīgas trombocītu skaita uzturēšanas gadījumā, lietojot romiplostimu ieteicamo devu robežās, jānoskaidro cēloņi (skatīt 4.4. apakšpunktu, atbildes reakcijas zudums pret romiplostimu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšana ar romiplostimu ir jāpārtrauc, ja pēc četrus nedēļus ilgas romiplostima terapijas, lietojot vislielāko nedēļas devu 10 µg/kg, trombocītu skaits nepalielinās līdz līmenim, kas būtu pietiekams, lai novērstu klīniski nozīmīgu asiņošanu.

Ārstējošajam ārstam periodiski ir jānovērtē pacientu klīniskais stāvoklis un katrā atsevišķajā gadījumā jāpieņem lēmums, vai turpināt ārstēšanu, un pacientiem, kuriem nav veikta splenektomija, ir jāietver novērtējums saistībā ar splenektomiju. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir iespējams trombocitopēnijas recidīvs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pacientiem < 65 un ≥ 65 gadu vecumā vispārējās lietošanas drošuma vai efektivitātes atšķirības netika novērotas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan, pamatojoties uz šiem datiem, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama, ņemot vērā līdz šim klīniskajos pētījumos iekļauto gados vecāko pacientu mazo skaitu, ieteicama piesardzība lietošanā.

Pediatriskā populācija

Romiplostima drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 1 gadam nav noteikta.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Romiplostimu nedrīkst lietot pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh rādītājs ≥ 7), ja vien paredzamais ieguvums neatsver identificēto portālo vēnu trombozes risku pacientiem ar trombocitopēniju saistībā ar aknu mazspēju, kura ir ārstēta ar trombopoetīna (TPO) agonistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja romiplostima lietošanu uzskata par nepieciešamu, trombocītu skaits ir stingri jākontrolē, lai mazinātu trombembolisko komplikāciju risku.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Šajās pacientu populācijās formāli klīniskie pētījumi nav veikti. Šajās populācijās Nplate jālieto piesardzīgi.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Pēc pulvera izšķīdināšanas Nplate šķīdumu injekcijām ievada subkutāni. Injicējamais tilpums var būt ļoti mazs. Nplate sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība, aprēķinot devu un šķīdinot ar pareizu sterila ūdens injekcijām tilpumu. Ja aprēķinātā pacienta individuālā deva ir mazāka nekā 23 μg , precīzas dozēšanas nodrošināšanai nepieciešama atšķaidīšana ar konservantus nesaturošu, sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (skatīt 6.6. apakšpunktu). Īpaša uzmanība jāpievērš, lai nodrošinātu atbilstoša Nplate tilpuma paņemšanu no flakona subkutānai ievadīšanai – jāizmanto šļirce ar 0,01 ml iedaļām.

Pediatriskiem pacientiem nav atļauts veikt Nplate pašinjekciju.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai no *E. coli* atvasinātiem proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Trombocitopēnijas un asiņošanas recidīvs pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Pēc ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanas ir iespējams trombocitopēnijas recidīvs. Asiņošanas risks ir paaugstināts, ja ārstēšana ar romiplostimu tiek pārtraukta, lietojot antikoagulantus vai antiagregantus. Lai izvairītos no asiņošanas pēc ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanas, rūpīgi jāseko, vai pacientiem nesamazinās trombocītu skaits, un jānodrošina medicīniska uzraudzība. Gadījumā, ja ārstēšana ar romiplostimu tiek pārtraukta, ITP ārstēšanu ieteicams atsākt saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Papildu medicīniskie pasākumi var ietvert antikoagulantu un/vai antiagregantu terapijas pārtraukšanu, antikoagulācijas reversēšanu vai trombocītu masas ievadīšanu.

Palielināts retikulīna daudzums kaulu smadzenēs

Tiek uzskatīts, ka TPO receptoru stimulācijas rezultātā notiek retikulīna daudzuma palielināšanās kaulu smadzenēs, kas izraisa megakariocītu skaita palielināšanos kaulu smadzenēs un tai sekojošu citokīnu izdalīšanos. Par palielinātu retikulīna daudzumu var liecināt morfoloģiskas perifēro asiņu šūnu izmaiņas, un to var noteikt, veicot kaulu smadzeņu biopsiju. Tāpēc pirms ārstēšanas ar romiplostimu uzsākšanas un tās laikā ieteicams veikt šūnu morfoloģisko noviržu izmeklējumus ar perifēro asiņu uztriepi un pilnas asinsainas (PAA) palīdzību. Informāciju par romiplostima klīniskajos pētījumos novēroto retikulīna daudzuma palielināšanos skatīt 4.8. apakšpunktā.

Ja pacientiem novēro efektivitātes zudumu un novirzes no normas perifēro asiņu uztriepē, romiplostima lietošana jāpārtrauc, jāveic fizikāla izmeklēšana un jāapsver iespēja veikt kaulu smadzeņu biopsiju, lietojot piemērotu krāsvielu retikulīna noteikšanai. Ja iespējams, ir jāveic salīdzināšana ar iepriekš paņemtu kaulu smadzeņu biopsijas materiālu. Ja tiek uzturēta efektivitāte un pacientiem tiek novērotas novirzes no normas perifēro asiņu uztriepēs, ārstam ir jāveic atbilstošs klīniskais izvērtējums, tostarp jāapsver iespēja veikt kaulu smadzeņu biopsiju, un atkārtoti jāizvērtē ārstēšanas ar romiplostimu un alternatīvu ITP ārstēšanas iespēju risku un ieguvumu attiecībā.

Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas

ITP populācijā saistībā ar romiplostima lietošanu ir novēroti trombotiski/trombemboliski notikumi, kas ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un miokarda infarktu. Šie notikumi radās neatkarīgi no trombocītu skaita (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos novēroto trombotisko/trombembolisko gadījumu sastopamība bija 6,0%, lietojot romiplostimu, un 3,6%, lietojot placebo. Jāievēro piesardzība, lietojot romiplostimu pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tostarp, bet ne tikai ar iedzimtiem (piemēram, V faktora, Leidenes) vai iegūtiem riska faktoriem (piemēram, ATIII deficīts, antifosfolipīdu sindroms), lielu vecumu, pacientiem ar ilgstošiem imobilizācijas periodiem, ļaundabīgiem audzējiem, kontracepcijas un hormonu aizstājterapiju, operāciju/traumu, aptaukošanos un smēķētājiem. Ir ieteicams novērot pacientus, lai noteiktu, vai viņiem nerodas trombotisku/trombembolisku notikumu pazīmes un simptomi, un pacienti ir nekavējoties jāārstē atbilstoši iestādes vadlīnijām un standarta medicīniskajai praksei.

Ziņots par trombembolijas gadījumiem (TEG), tostarp portālās vēnas trombozi pacientiem ar hronisku aknu slimību, kas lieto romiplostimu. Šajās populācijās romiplostims jālieto piesardzīgi. Ir jāņem vērā devu pielāgošanas vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāļu lietošanas kļūdas

Pacientiem, kuri saņem Nplate, ir ziņots par dozēšanas kļūdām, ieskaitot pārdozēšanu un nepietiekamas devas; ir jāievēro devas aprēķināšanas un devu pielāgošanas vadlīnijas. Dažiem pediatriem pacientiem precīza dozēšana ir atkarīga no papildu atšķaidīšanas soļa pēc sagatavošanas, kas var paaugstināt zāļu lietošanas kļūdas risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu trombocītu skaita palielināšanos, kas saistīta ar trombozes/trombembolijas komplikācijām. Ja trombocītu skaits ir pārlietu liels, pārtrauciet Nplate lietošanu un kontrolējiet trombocītu skaitu. Ārstēšanu ar Nplate atsāciet saskaņā ar ieteikumiem par devām un ievadišanu. Nepietiekamas devas var izraisīt mazāku trombocītu skaitu par paredzēto un iespējamu asiņošanu. Pacientiem, kuri saņem Nplate, jākontrolē trombocītu skaits (skatīt 4.2., 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Romiplostima pozitīva ieguvumu un risku attiecība ir noteikta tikai ar ITP saistītas trombocitopēnijas ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu), un romiplostimu nedrīkst lietot citu ar trombocitopēniju saistītu klīnisku stāvokļu gadījumos.

ITP diagnoze pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem ir jāapstiprina, izslēdzot citus klīniskus stāvokļus, kuru izpausme ir trombocitopēnija; īpaši ir jāizslēdz MDS diagnoze. Slimības un ārstēšanas laikā parasti ir jāveic kaulu smadzeņu aspirācija un biopsija pacientiem, kuriem ir sistēmiski simptomi vai patoloģiskas pazīmes, tādas kā palielināts perifēro blastu šūnu skaits.

Pieaugušo klīniskajos ārstēšanas ar romiplostimu pētījumos pacientiem ar MDS novēroja blastu šūnu skaita īslaicīgas palielināšanās gadījumus, un tika ziņots par MDS slimības progresēšanas līdz akūtai mieloleikozei (AML) gadījumiem. Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā MDS pacientiem ārstēšanu ar romiplostimu priekšlaicīgi pārtrauca sakarā ar pārmērīgu slimības progresēšanas līdz AML gadījumu skaitu un cirkulējošo blastu šūnu palielināšanos vairāk kā par 10% pacientiem, kuri saņēma romiplostimu. No visiem novērotajiem MDS slimības progresēšanas līdz AML gadījumiem pacientiem ar MDS sākotnējo klasifikāciju RAEB-1 bija lielāka slimības progresēšanas līdz AML iespējamība salīdzinājumā ar zemāka riska MDS.

Romiplostimu nedrīkst lietot, lai ārstētu trombocitopēniju, ko izraisījusi MDS vai jebkurš cits ar ITP nesaistīts trombocitopēnijas cēlonis ārpus klīniskajiem pētījumiem.

Atbildes reakcijas uz romiplostimu zudums

Atbildes reakcijas zuduma vai neveiksmīgas trombocītu skaita uzturēšanas gadījumā, ārstējot ar romiplostimu ieteicamo devu robežās, jānoskaidro cēloniskie faktori, ieskaitot imūnogenitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu) un palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs (skatīt augstāk).

Romiplostima ietekme uz sarkanajām un baltajām asins šūnām

Neklīniskajos toksicitātes pētījumos (žurkām un pētiķiem), kā arī ITP pacientiem, tika novērotas izmaiņas sarkano (samazināšanās) un balto (palielināšanās) asins šūnu parametros. Pacientiem neatkarīgi no splenektomijas statusa anēmija un leukocitoze var rasties vienlaicīgi (4 nedēļu laikā), bet biežāk tās novērotas pacientiem, kuriem iepriekš veikta splenektomija. Ir jāapsver šo parametru kontrole pacientiem, kuri tiek ārstēti ar romiplostimu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Romiplostima iespējamās mijiedarbības ar vienlaikus lietotām zālēm saistīšanās dēļ ar plazmas proteīniem pašlaik nav zināmas.

Klīniskajos pētījumos kopā ar romiplostimu lietotās zāles ITP ārstēšanai ietvēra kortikosteroīdus, danazolu un/vai azatioprīnu, intravenozu imūnglobulīnu (IVIG) un anti-D imūnglobulīnu. Kombinējot romiplostimu kopā ar citām ITP ārstēšanā izmantojamām zālēm, ir jākontrolē trombocītu skaits, lai izsargātos no trombocītu skaita novirzēm ārpus ieteicamajām robežām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot kombinācijā ar romiplostimu, var samazināt kortikosteroīdu, danazola un azatioprīna devu vai pārtraukt to lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Samazinot citu ITP ārstēšanā izmantojamo zāļu devu vai pārtraucot to lietošanu, ir jākontrolē trombocītu skaits, lai novērstu trombocītu skaita samazināšanos zem ieteicamās robežas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par romiplostima lietošanu grūtniecības laikā nav vai tie ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka romiplostims šķērso placentu un palielina augļa trombocītu skaitu. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja arī pēcimplantācijas augļa bojāeju un mazuļu perinatālās mirstības nelielu palielināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Romiplostims nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai romiplostims/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar romiplostimu, jāpieņem, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nplate mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem bija vieglas līdz vidēji smagas, pārejošas reiboņa lēkmes.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz analīžu datiem par visiem pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, visu nevēlamo blakusparādību vispārējā sastopamība ar romiplostimu ārstētiem pacientiem bija 91,5% (248/271). Vidējais romiplostima lietošanas ilgums šajā pētījumā populācijā bija 50 nedēļas.

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas ar Nplate laikā, ietver: trombocitopēnijas un asiņošanas recidīvu pēc ārstēšanas pārtraukšanas, palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs, trombozes/trombembolijas komplikācijas, zāļu lietošanas kļūdas un esošā MDS progresēšanu līdz AML. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ietver paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot izsitumu, nātrenes un angioedēmas gadījumus) un galvassāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežuma iedalījums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā MedDRA orgānu sistēmas klasē un biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to sastopamības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpošanas ceļu infekcija Rinīts***	Gastroenterīts Faringīts*** Konjunktivīts*** Ausu infekcija*** Sinusīts***/* Bronhīts****	Gripa Lokalizēta infekcija Nazofaringīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Multiplā mieloma Mielofibroze

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Kaulu smadzeņu funkciju traucējumi* Trombocitopēnija* Anēmija	Aplastiskā anēmija Kaulu smadzeņu mazspēja Leikocitoze Splenomegālija Trombocitēmija Palielināts trombocītu skaits Patoloģisks trombocītu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivitāte**	Angioedēma	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Alkohola nepanesība Anoreksija Samazināta ēstgriba Dehidratācija Podagra
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Depresija Patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Migrēna Parestēzija	Klonuss Disgeizija Hipoestēzija Hipogeizija Perifēra neiropātija Transversā sinusa tromboze
Acu bojājumi			Konjunktīvas asiņošana Akomodācijas traucējumi Aklums Acu bojājums Acu nieze Pastiprināta asarošana Papilledēma Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Miokarda infarkts Paātrināta sirdsdarbība
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Pietvīkums Dziļo vēnu tromboze	Hipotensija Perifēra embolija Perifēra išēmija Flebīts Virspusējs tromboflebīts Tromboze Eritromelalģija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes***	Plaušu embolija*	Klepus Rinoreja Sausa rīkle Dispnoja Aizlikts deguns Sāpīga elpošana

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēdera augšdaļā***	Slikta dūša Caureja Sāpes vēderā Aizcietējums Dispepsija	Vemšana Rektāla asiņošana Smakojoša elpa Disfāģija Gastroezofageālā atvīļņa slimība Hematohezijs Asiņošana mutes dobumā Diskomforta sajūta kuņģī Stomatīts Zobu krāsas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Portālās vēnas tromboze Transamināzes līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Ekchimoze Izsitumi	Alopēcija Fotosensitivitātes reakcija Akne Kontaktdermatīts Sausa āda Ekzēma Eritēma Eksfoliatīvi izsitumi Patoloģiska matu augšana Prurigo Purpura Papulāri izsitumi Niezoši izsitumi Mezglīņi uz ādas Izmaiņits ādas aromāts Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Mialģija Muskuļu spazmas Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes Kaulu sāpes	Muskuļu saspringums Muskuļu vājums Sāpes plecos Muskuļu raustīšanās
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Olbaltumvielu klātbūtne urīnā
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Vagināla asiņošana

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Perifēra tūska Gripai līdzīga slimība Sāpes Astēnija Pireksija Drebuļi Reakcija injekcijas vietā Perifērs pietūkums***	Asinsizplūdums injekcijas vietā Sāpes krūtīs Uzbudināmība Savārgums Sejas tūska Karstuma sajūta Nervozitātes sajūta
Izmeklējumi			Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs Paaugstināta ķermeņa temperatūra Samazināta ķermeņa masa Palielināta ķermeņa masa
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija	

* skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot izsitumu, nātrenes un angioedēmas gadījumus.

*** Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pediatriskos pētījumos.

**** Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pieaugušiem pacientiem ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem.

Pieaugušo populācija ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem.

Romiplostima drošuma profils pieaugušiem pacientiem bija līdzīgs neatkarīgi no ITP ilguma. Konkrēti integrētajā analīzē par ITP ar ≤ 12 mēnešu ilgumu ($n = 311$) no 9 ITP pētījumiem tika iekļauti 277 pieaugušie pacienti ar ITP ≤ 12 mēnešu ilgumu, kuri saņēma vismaz vienu romiplostima devu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Šajā integrētajā analīzē sekojošas nevēlamās blakusparādības (vismaz 5% sastopamība un vismaz par 5% biežāk ar Nplate nekā ar placebo vai standarta aprūpi) tika novērotas pacientiem, kuri saņēma romiplostimu, ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem, bet netika novērotas pieaugušajiem pacientiem ar ITP ilgumu > 12 mēneši: bronhīts, sinusīts (ziņots bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)).

Pediatriskā populācija

Pediatriskajos pētījumos 2 kontrolētos un 3 nekontrolētos klīniskajos pētījumos ar romiplostimu tika ārstēti 282 pediatriskie pacienti ar ITP. Mediānais iedarbības ilgums bija 65,4 nedēļas. Vispārējais drošuma profils bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

Pediatriskās nevēlamās blakusparādības tika iegūtas no katra pediatriskās ITP nejausinātā drošuma komplekta (2 kontrolēti klīniskie pētījumi) un pediatriskās ITP drošuma komplekta (2 kontrolēti un 3 nekontrolēti klīniskie pētījumi), kuros to sastopamība bija vismaz par 5% lielāka romiplostima grupā salīdzinājumā ar placebo un vismaz 5% sastopamība ar romiplostimu ārstētiem pacientiem.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības pediatriskiem ITP pacientiem no 1 gada vecuma bija augšējo elpceļu infekcija, rinīts, klepus, orofaringeālas sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, caureja, izsitumi,

pireksija, kontūzija (ziņots ļoti bieži ($\geq 1/10$)) un faringīts, konjunktivīts, ausu infekcija, gastroenterīts, sinusīts, purpura, nātrene un perifērs pietūkums (ziņots bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)).

Orofaringeālas sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, rinīts, faringīts, konjunktivīts, ausu infekcija, sinusīts un perifērs pietūkums bija papildu nevēlamās blakusparādības, ko novēroja pediatriškos pētījumos, salīdzinot ar pieaugušo pētījumos novērotajām.

Dažas pieaugušajiem novērotās nevēlamās blakusparādības pediatriškiem pacientiem tika ziņotas biežāk, tādas kā klepus, caureja, izsitumi, pireksija un kontūzija pediatriškiem pacientiem ziņotas ļoti bieži ($\geq 1/10$) un purpura un nātrene pediatriškiem pacientiem ziņotas bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Papildus tiek uzskatīts, ka zemāk uzskaitītās reakcijas varētu būt saistītas ar romiplostima lietošanu.

Asiņošanas gadījumi

Visā pieaugušo ITP klīniskajā programmā tika novērota atgriezeniska saistība starp asiņošanas gadījumiem un trombocītu skaitu. Visi klīniski nozīmīgie (≥ 3 . pakāpes) asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 50 \times 10^9/l$. Starp ar Nplate un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas statistiski nozīmīgas asiņošanas gadījumu vispārējās sastopamības atšķirības.

Divos pieaugušo placebo kontrolētos pētījumos 9 pacienti ziņoja par asiņošanas gadījumu, kas tika uzskatīts par nopietnu (5 [6,0%] romiplostims, 4 [9,8%] placebo), izredžu attiecība [romiplostims/placebo] = 0,59, 95% TI = (0,15; 2,31)). Par 2. vai augstākas pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņoja 15% ar romiplostimu ārstētu pacientu un 34% ar placebo ārstētu (izredžu attiecība; [romiplostims/placebo] = 0,35; 95% TI = (0,14; 0,85)).

3. fāzes pediatrišajā pētījumā vidējais (SD) kombinēto asiņošanas epizožu skaits (skatīt 5.1. apakšpunktu) romiplostima grupā bija 1,9 (4,2) un placebo grupā 4,0 (6,9).

Trombocitoze

Pamatojoties uz visu pieaugušo pacientu ar ITP analīzi, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, ir ziņots par 3 trombocitozes gadījumiem ($n = 271$). Nevienam no 3 pacientiem netika konstatētas klīniskās sekas, kas saistītas ar palielināto trombocītu skaitu.

Pediatriškajiem pacientiem trombocitoze radās retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) ar sastopamību 1 (0,4%). Tās sastopamība bija 1 (0,4%) jebkuras ≥ 3 . pakāpes vai nopietnai trombocitozei.

Trombocitopēnija pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Pamatojoties uz visu pieaugušo pacientu ar ITP analīzi, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, ir ziņots par 4 trombocitopēnijas gadījumiem pēc terapijas pārtraukšanas ($n = 271$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā MDS pieaugušiem pacientiem ārstēšanu ar romiplostimu priekšlaicīgi pārtrauca sakarā ar slimības progresēšanas līdz AML gadījumu skaita palielināšanos un cirkulējošo blastu šūnu skaita pārejošu palielināšanos ar romiplostimu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo. Novērotajos MDS slimības progresēšanas līdz AML gadījumos pacientiem ar MDS sākotnējo klasifikāciju RAEB-1 bija lielāka iespējamība slimības progresēšanai līdz AML (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējā dzīvildze bija līdzīga placebo grupai.

Palielināts retikulīna daudzums kaulu smadzenēs

Pieaugušo klīniskajos pētījumos sakarā ar retikulīna pastiprinātu veidošanos kaulu smadzenēs ārstēšana ar romiplostimu tika pārtraukta 4 no 271 pacienta. Pēc kaulu smadzeņu biopsijas retikulīns tika konstatēts vēl 6 pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriiskajā klīniskajā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) no pacientiem ar novērtējamu pētījumā veiktu kaulu smadzeņu biopsiju 5 no 27 pacientiem (18,5%) attīstījās palielināts retikulīna daudzums 1. gadā pēc romiplostima lietošanas (1. kohorta) un 17 no 36 pacientiem (47,2%) attīstījās palielināts retikulīna daudzums 2. gadā pēc romiplostima lietošanas (2. kohorta). Tomēr nevienam pacientam nekonstatēja nekādu kaulu smadzeņu patoloģiju, kas neatbilstu ITP pamatdiagnozei sākotnējā stāvoklī vai ārstēšanas laikā.

Imunogenitāte

Līdzīgi kā visiem ārstnieciskiem proteīniem, pastāv imunogenitātes iespējamība. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem ITP pacientiem tika pētītas antivielas pret romiplostimu un TPO. Ja attiecīgi 5,7% (60/1 046) un 3,2% (33/1 046) pacientu bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu un TPO saistošu antivielu veidošanos, tad tikai 4 pacienti bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām, bet šīm antivielām nebija krusteniskas reakcijas ar endogēno TPO. No 4 pacientiem 2 pacienti pēdējā atskaites punktā bija negatīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām (īslaicīgi pozitīvi) un 2 pacienti pēdējā atskaites punktā bija pozitīvi (pastāvīgas antivielas). Jau esošu romiplostima un TPO antivielu sastopamība bija attiecīgi 3,3% (35/1 046) un 3,0% (31/1 046).

Pediatriiskajos pētījumos romiplostimu saistošo antivielu sastopamība jebkurā laikā bija 9,6% (27/282). No 27 pacientiem 2 pacientiem sākotnēji bija iepriekš esošas romiplostimu saistošas ne-neitralizējošas antivielas. Turklāt 2,8% (8/282) attīstījās romiplostimu neitralizējošas antivielas. Kopumā 39% (11/282) pacientu ārstēšanas ar romiplostimu laikā jebkurā brīdī bija TPO saistošas antivielas. No šiem 11 pacientiem 2 pacientiem bija iepriekš esošas TPO saistošas ne-neitralizējošas antivielas. Vienam pacientam (0,35%) pētījuma laikā bija vāji pozitīvs rezultāts attiecībā uz TPO saistošām neitralizējošām antivielām pēc sākotnējā stāvokļa (pastāvīgi negatīvs attiecībā uz romiplostima antivielām) ar negatīvu sākotnējo rezultātu. Pacientam tika konstatēta īslaicīga atbildes reakcija attiecībā uz TPO saistošām neitralizējošām antivielām ar negatīvu rezultātu pētījuma perioda pēdējā atskaites punkta pārbaudē.

Pēcregistrācijas pētījumā tika iekļauti 19 apstiprināti pediatriiski pacienti. Pēc ārstēšanas romiplostimu saistošo antivielu sastopamība bija 16% (3/19), no kuriem 5,3% (1/19) bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām. TPO antivielas netika konstatētas. Šajā pētījumā tika iekļauti kopumā 184 apstiprināti pieauguši pacienti; šiem pacientiem romiplostimu saistošo antivielu sastopamība pēc ārstēšanas bija 3,8% (7/184), no kuriem 0,5% (1/184) bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām. Kopumā 2,2% (4/184) pieaugušu pacientu attīstījās TPO saistošas ne-neitralizējošas antivielas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nevēlamas blakusparādības netika novērotas žurkām, lietojot vienreizēju devu 1 000 µg/kg, vai pērtiķiem pēc atkārtotu romiplostima 500 µg/kg devu lietošanas (attiecīgi 100 vai 50 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko devu 10 µg/kg).

Pārdozēšanas gadījumā trombocītu skaits var pārmērīgi palielināties un izraisīt trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas. Ja trombocītu skaits ir pārlietu liels, pārtrauciet Nplate lietošanu un kontrolējiet trombocītu skaitu. Ārstēšanu ar Nplate atsāciet saskaņā ar ieteikumiem par devām un ievadīšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihemorāģiskie līdzekļi, citi hemostatiski līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX04

Darbības mehānisms

Romiplostims ir Fc-peptīdu sajaukuma proteīns (peptiķermenītis), kas dod signālu intracelulārās transkripcijas mehānismiem un aktivizē ar TPO receptoru (pazīstamu arī kā cMpl) palīdzību, veicinot trombocītu veidošanos. Peptiķermenīša molekula sastāv no cilvēka imūnglobulīna IgG1 Fc domēna, kura atsevišķie ķēdes apakšposma C-termināli katrs kovalenti savienojas ar peptīdu ķēdi, kurai ir 2 TPO receptorus saistoši domēni.

Romiplostimam nav aminoskābju secības homoloģijas ar endogēno TPO. Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos romiplostima antivielas krusteniski nereaģēja ar endogēno TPO.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Romiplostima lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta līdz pat 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanas laikā. Klīniskajos pētījumos ārstēšanas ar romiplostimu rezultātā trombocītu skaits palielinājās atkarībā no lietotās devas. Neatkarīgi no lietotās devas maksimālais trombocītu skaits tika sasniegts aptuveni 10–14 dienās. Pēc vienreizējas subkutānas romiplostima devas 1 līdz 10 µg/kg lietošanas ITP pacientiem maksimālais trombocītu skaits pēc 2 līdz 3 nedēļām bija 1,3 līdz 14,9 reizes lielāks par sākotnējo trombocītu skaitu, un atbildes reakcija pacientiem bija dažāda. Lielākajai daļai ITP pacientu, kas saņēma 6 romiplostima iknedēļas devas pa 1 vai 3 µg/kg, trombocītu skaits bija robežās no 50 līdz $450 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos no 271 pacienta, kas saņēma romiplostimu, 55 (20%) bija 65 un vairāk gadu vecumā, un 27 (10%) bija 75 un vairāk gadu vecumā. Ar placebo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā netika konstatētas vispārējas atšķirības drošumā vai efektivitātē gados vecākiem un jaunākiem pacientiem.

Ar placebo kontrolēto pamatpētījumu rezultāti

Romiplostima drošums un efektivitāte tika izvērtēta divos placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija pabeiguši vismaz vienu ārstēšanas kursu un kuri kopumā pārstāvēja šādu ITP pacientu spektru.

Pētījumā S1 (20030212) tika izvērtēti pacienti, kuriem nebija veikta splenektomija un kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas uz ārstēšanu, vai kuri nepanesa iepriekšējas terapijas. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 2,1 gada (robežās no 0,1 līdz 31,6). Pacienti pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija saņēmuši mediāni 3 (robežās no 1 līdz 7) ITP ārstēšanas kursus. Iepriekšējā ārstēšana ietvēra kortikosteroīdus (90% no visiem pacientiem), imūnglobulīnus (76%), rituksimabu (29%), citotoksiskas terapijas (21%), danazolu (11%), un azatioprīnu (5%). Uzsākot dalību pētījumā, pacientiem mediānais trombocītu skaits bija $19 \times 10^9/l$.

Pētījumā S2 (20030105) tika izvērtēti pacienti, kuriem bija veikta splenektomija un kuriem turpinājās trombocitopēnija. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 8 gadiem (robežās no 0,6 līdz 44,8). Papildus splenektomijai pacienti pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija saņēmuši mediāni 6 (robežās no 3 līdz 10) ITP ārstēšanas kursus. Iepriekšējā ārstēšana ietvēra kortikosteroīdus (98% no visiem pacientiem), imūnglobulīnus (97%), rituksimabu (71%),

danazolu (37%), citotoksiskas terapijas (68%), un azatioprīnu (24%). Uzsākot dalību pētījumā, pacientiem mediānais trombocītu skaits bija $14 \times 10^9/l$.

Abiem pētījumiem bija līdzīgs dizains. Pacienti (≥ 18 gadus veci) tika randomizēti attiecībā 2:1 romiplostima sākotnējās devas $1 \mu g/kg$ vai placebo saņemšanai. Pacienti ik nedēļu saņēma vienu subkutānu injekciju 24 nedēļas. Devas tika pielāgotas, lai uzturētu trombocītu skaitu (50 līdz $200 \times 10^9/l$). Abos pētījumos efektivitāte tika noteikta pēc to pacientu daļas pieauguma, kam tika panākta ilgstoša trombocītu atbildes reakcija. Mediānā caurmēra nedēļas deva pacientiem ar splenektomiju bija $3 \mu g/kg$ un pacientiem bez splenektomijas – $2 \mu g/kg$.

Ievērojami lielāka pacientu daļa romiplostima pacientu grupā sasniedza ilgstošu trombocītu atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo pacientu grupu abos pētījumos. Ar placebo kontrolētos pētījumos 6 mēnešu ilgā ārstēšanas periodā pēc pirmajām 4 pētījuma nedēļām romiplostims 50% līdz 70% pacientiem uzturēja trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$. Placebo grupā trombocītu atbildes reakcija 6 mēnešu ilgajā ārstēšanas periodā tika panākta 0% līdz 7% pacientu. Galveno efektivitātes mērķa kritēriju kopsavilkums ir sniegts zemāk.

Galveno efektivitātes rezultātu, kas iegūti ar placebo kontrolētos pētījumos, kopsavilkums

	1. pētījums pacienti, kuriem nav veikta splenektomija		2. pētījums pacienti, kuriem ir veikta splenektomija		Kopā 1. un 2. pētījums	
	romiplostims (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacienti (%) ar ilgstošu trombocītu atbildes reakciju^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% TI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-vērtība	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Pacienti (%) ar vispārēju trombocītu atbildes reakciju^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% TI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Vidējais nedēļu skaits ar trombocītu atbildes reakciju^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Pacienti (%), kuriem nepieciešamas glābējterapijas^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% TI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-vērtība	0,001		0,0175		< 0,0001	

	1. pētījums pacienti, kuriem nav veikta splenektomija		2. pētījums pacienti, kuriem ir veikta splenektomija		Kopā 1. un 2. pētījums	
	romiplostims (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacienti (%) ar ilgstošu trombocītu atbildes reakciju, lietojot nemainīgu devu^c	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% TI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-vērtība	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Ilgstoša trombocītu atbildes reakcija tiek definēta kā iknedēļas trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ sešas reizes vai biežāk no pētījuma 18. līdz 25. nedēļai, visā ārstēšanas laikā nelietojot nekādas glābējterapijas.

^b Vispārēja trombocītu atbildes reakcija tika definēta kā ilgstošas vai īslaicīgas trombocītu atbildes reakcijas sasniegšana. Īslaicīga trombocītu atbildes reakcija tiek definēta kā iknedēļas trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ četras reizes vai vairāk reizes no pētījuma 2. līdz 25. nedēļai, bet bez ilgstošas trombocītu atbildes reakcijas. Pacientam nedrīkst būt iknedēļas atbildes reakcija 8 nedēļas pēc jebkādu glābējzāļu lietošanas.

^c Nedēļu skaits ar trombocītu atbildes reakciju tiek definēts kā nedēļu skaits laikā no 2. līdz 25. nedēļai, kurās trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$. Pacientam nedrīkst būt iknedēļas atbildes reakcija 8 nedēļas pēc jebkādu glābējzāļu lietošanas.

^d Glābējterapijas tiek definētas kā jebkādu līdzekļu lietošana, lai palielinātu trombocītu skaitu. Ilgstoša atbildes reakcija netika ņemta vērā pacientiem, kuriem bija nepieciešama glābējzāļu lietošana. Pētījumā atļautās glābējterapijas bija IVIG, trombocītu masas pārliešanas, anti-D imūnglobulīns un kortikosteroīdi.

^e Nemainīga deva tiek definēta kā deva, kas uzturēta $\pm 1 \mu g/kg$ robežās pēdējo 8 ārstēšanas nedēļu laikā.

Pētījumu rezultāti pieaugušiem pacientiem, kuriem ir no jauna atklāta un pastāvīga ITP

Pētījums S3 (20080435) bija vienas grupas atklāts pētījums pieaugušiem pacientiem, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija (trombocītu skaits $\leq 30 \times 10^9/l$) uz pirmās izvēles terapiju. Pētījumā tika iekļauti 75 pacienti ar vecuma mediānu 39 gadi (robežās no 19 līdz 85), un 59% bija sievietes.

Laika mediāna no ITP diagnozes līdz iekļaušanai pētījumā bija 2,2 mēneši (robežās no 0,1 līdz 6,6). 60% pacientu (n = 45) ITP ilgums bija < 3 mēneši un 40% (n = 30) pacientu ITP ilgums bija ≥ 3 mēneši. Trombocītu skaits skrīninga laikā mediāni bija $20 \times 10^9/l$. Iepriekšējā ITP ārstēšana bija ar kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem un anti-D imūnglobulīniem. Pacientiem, kuri jau saņēma medikamentozo ITP ārstēšanu ar pastāvīgu devu pēc shēmas, tika atļauts saņemt šos medikamentus visa pētījuma laikā. Glābējzāļu lietošana (piem., kortikosteroīdi, IVIG, trombocītu pārliešana, anti-D imūnglobulīns, dapsons, danazols un azatioprīns) bija atļauta.

Pacienti saņēma romiplostimu subkutānas injekcijas veidā reizi nedēļā 12 ārstēšanas mēnešu laikā ar individuālu devu pielāgošanu trombocītu skaita uzturēšanai (no $50 \times 10^9/l$ līdz $200 \times 10^9/l$). Pētījuma laikā romiplostima nedēļas devas mediāna bija $3 \mu g/kg$ (25.–75. procentīle: 2–4 $\mu g/kg$).

No 75 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 20080435, 70 (93%) trombocītu atbildes reakcija bija $\geq 50 \times 10^9/l$ 12 ārstēšanas mēnešu laikā. Vidējais mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju 12 ārstēšanas mēnešu laikā bija 9,2 (95% TI: 8,3; 10,1) mēneši; mediāna bija 11 (95% TI: 10; 11) mēneši. Kaplāna-Meijera noteiktā laika mediāna līdz pirmajai trombocītu atbildes reakcijai bija 2,1 nedēļa (95% TI: 1,1; 3,0). Divdesmit četriem (32%) pacientiem bija noturīga remisija bez ārstēšanas, kas definēta kā noturīgs trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ vismaz 6 mēnešus bez romiplostima un jebkādu ITP medikamentu (vienlaicīgu vai glābējzāļu) lietošanas; laika mediāna līdz trombocītu skaita $\geq 50 \times 10^9/l$ saglabāšanai vismaz 6 mēnešus bija 27 nedēļas (robežās no 6 līdz 57).

Efektivitātes integrētajā analizē no 9 ITP pētījumiem (ieskaitot pētījumu S3) tika iekļauti 277 pieauguši pacienti ar ITP ≤ 12 mēnešu ilgumu, kuri saņēma vismaz vienu romiplostima devu. No

277 pacientiem, kuri tika ārstēti ar romiplostimu, 140 pacientiem bija no jauna atklāta ITP (ITP ilgums < 3 mēneši) un 137 pacientiem bija pastāvīga ITP (ITP ilgums no ≥ 3 līdz ≤ 12 mēnešiem). To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, kas definēta kā trombocītu skaita $\geq 50 \times 10^9/l$ sasniegšana vismaz 6 nedēļas ārstēšanas laikā no 18. līdz 25. nedēļai, bija 50% (95% TI: no 41,4% līdz 58,6%) no 140 pacientiem ar no jauna atklātu ITP un 55% (95% TI: no 46,7% līdz 64,0%) no 137 pacientiem ar pastāvīgu ITP. Mediānais (Q1, Q3) laika procentuālais īpatsvars līdz trombocītu atbildes reakcijai $\geq 50 \times 10^9/l$ bija attiecīgi 100,0% (70,3%; 100,0%) pacientiem ar no jauna atklātu ITP un 93,5% (72,2%; 100,0%) pacientiem ar pastāvīgu ITP. Tāpat to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija nepieciešamas glābējzāles, bija 47,4% pacienti ar no jauna atklātu ITP un 44,9% pacienti ar pastāvīgu ITP.

Pētījumu rezultāti salīdzinājumā ar standarta aprūpi (standard of care; SOC) pacientiem, kuriem nebija veikta splenektomija

Pētījums S4 (20060131) bija atklāts, randomizēts, 52 nedēļas ilgs pētījums pieaugušām pētāmajām personām, kas saņēma romiplostimu vai medicīnisku standarta aprūpes (SOC) ārstēšanu. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 2 gadiem (robežās no 0,01 līdz 44,2). Šajā pētījumā tika vērtēti ITP pacienti, kuriem nebija veikta splenektomija un trombocītu skaits bija $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostims subkutānas (SC) injekcijas veidā reizi nedēļā tika ievadīts 157 pētāmajām personām, sākot ar devu 3 $\mu g/kg$, un devu pētījuma laikā pielāgoja 1-10 $\mu g/kg$ diapazonā, lai uzturētu trombocītu skaitu robežās no 50 līdz $200 \times 10^9/l$; SOC ārstēšanu saskaņā ar ārstniecības iestādes praksi vai terapeitiskām vadlīnijām saņēma 77 pētāmās personas.

Splenektomijas vispārējā sastopamība bija 8,9% (14 no 157 pētāmajām personām) romiplostima grupā salīdzinājumā ar 36,4% (28 no 77 pētāmajām personām) SOC grupā; izredžu attiecība (romiplostims salīdzinājumā ar SOC) 0,17 (95% TI: 0,08; 0,35).

Neveiksmīgas ārstēšanas vispārējā sastopamība bija 11,5% (18 no 157 pētāmajām personām) romiplostima grupā salīdzinājumā ar 29,9% (23 no 77 pētāmajām personām) SOC grupā; izredžu attiecība (romiplostims salīdzinājumā ar SOC) 0,31 (95% TI: 0,15; 0,61).

No 157 pētāmajām personām, kuras pēc randomizācijas bija romiplostima grupā, trīs pētāmās personas nesaņēma romiplostimu. 154 pētāmajām personām, kuras saņēma romiplostimu, kopējais vidējais romiplostima iedarbības laiks bija 52,0 nedēļas un svārstījās robežās no 2 līdz 53 nedēļām. Visbiežāk lietotā nedēļas deva bija 3-5 $\mu g/kg$ (attiecīgi 25.-75. procentīle; mediāni 3 $\mu g/kg$).

No 77 pētāmajām personām, kuras pēc randomizācijas bija SOC grupā, divas nesaņēma nekāda veida SOC. 75 pētāmajām personām, kuras saņēma vismaz vienu SOC devu, kopējais mediānais SOC iedarbības laiks bija 51 nedēļa un svārstījās robežās no 0,4 līdz 52 nedēļām.

Atļauto vienlaicīgo ITP zāļu lietošanas samazināšana

Abos placebo kontrolētajos, dubultmaskētajos pētījumos pieaugušiem pacientiem, kuri jau lietoja ITP zāles saskaņā ar nemainīgu devu lietošanas shēmu, tika atļauts to lietošanu turpināt visā pētījuma laikā (kortikosteroīdi, danazols un/vai azatioprīns). Divdesmit viens pacients, kam nebija veikta splenektomija, un 18 pacienti, kuriem bija veikta splenektomija, pētījuma sākumā saņēma pētījuma zāles ITP ārstēšanai (galvenokārt kortikosteroīdus). Visiem (100%) pacientiem, kuriem bija veikta splenektomija un kuri saņēma romiplostimu, līdz ārstēšanas perioda beigām bija iespējams samazināt devu par vairāk nekā 25% vai pārtraukt vienlaicīgas ITP zāļu terapijas (salīdzinot ar 17% pacientu placebo grupā). Septiņdesmit trīs procentiem pacientu, kuriem nebija veikta splenektomija un kuri saņēma romiplostimu, līdz pētījuma beigām bija iespējams samazināt devu par vairāk nekā 25% vai pārtraukt vienlaicīgo ITP ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu (salīdzinot ar 50% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asiņošanas gadījumi

Visā pieaugušo ITP klīniskajā programmā tika novērota atgriezeniska saistība starp asiņošanas gadījumiem un trombocītu skaitu. Visi klīniski nozīmīgie (≥ 3 . pakāpes) asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 50 \times 10^9/l$. Starp ar romiplostimu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas statistiski nozīmīgas asiņošanas gadījumu vispārējās sastopamības atšķirības.

Divos pieaugušo placebo kontrolētos pētījumos 9 pacienti ziņoja par asiņošanas gadījumu, kas tika uzskatīts par nopietnu (5 [6,0%] romiplostima, 4 [9,8%] placebo grupā; izredžu attiecība [romiplostims/placebo] = 0,59; 95% TI = (0,15; 2,31)). Par 2. vai augstākas pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņoja 15% ar romiplostimu ārstētu pacientu un 34% ar placebo ārstētu pacientu (izredžu attiecība; [romiplostims/placebo] = 0,35; 95% TI = (0,14; 0,85)).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt datus par bērniem < 1 gada vecumā.

Romiplostima drošums un efektivitāte tika novērtēta divos placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos. Pētījums S5 (20080279) bija 3. fāzes pētījums ar 24 romiplostima ārstēšanas nedēļām, un pētījums S6 (20060195) bija 1./2. fāzes pētījums ar 12 romiplostima ārstēšanas nedēļām (līdz 16 nedēļām piemērotiem respondentiem, kas iesaistījās 4 nedēļu farmakokinētikas izvērtēšanas periodā).

Abos pētījumos tika iesaistīti pediātriski pacienti (≥ 1 gada līdz < 18 gadu vecumā) ar trombocitopēniju (abos pētījumos definēta kā vidējais no 2 trombocītu skaita $\leq 30 \times 10^9/l$, bet ne $> 35 \times 10^9/l$) neatkarīgi no splenektomijas statusa.

Pētījumā S5 62 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu romiplostimu ($n = 42$) vai placebo ($n = 20$), un stratificēti 1 no 3 vecuma kohortām. Sākotnējā romiplostima deva $1 \mu g/kg$ un devas tika pielāgotas, lai uzturētu (50 līdz $200 \times 10^9/l$) trombocītu skaitu. Visbiežāk lietotā nedēļas deva bija $3-10 \mu g/kg$, un maksimālā atļautā deva pētījumā bija $10 \mu g/kg$. Pacienti ik nedēļu saņēma vienu subkutānu injekciju 24 nedēļas. No 62 pētījuma pacientiem 48 pacientiem bija ITP > 12 mēnešiem (32 pacienti saņēma romiplostimu, un 16 pacienti saņēma placebo).

Primārais mērķa kritērijs bija ilgstošas atbildes reakcijas sastopamība, kas definēta kā vismaz 6 nedēļu trombocītu skaita sasniegšana $\geq 50 \times 10^9/l$ ārstēšanas laikā no 18. līdz 25. nedēļai. Kopumā primāro mērķa kritēriju sasniedza ievērojami lielāks pacientu īpatsvars romiplostima grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā ($p = 0,0018$). Kopumā 22 pacientiem (52%) romiplostima grupā bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, salīdzinot ar 2 pacientiem (10%) placebo grupā: ≥ 1 līdz < 6 gadiem 38% salīdzinājumā ar 25%; ≥ 6 līdz < 12 gadiem 56% salīdzinājumā ar 11%; ≥ 12 līdz < 18 gadiem 56% salīdzinājumā ar 0.

Pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešu laikā ilgstošas atbildes reakcijas sastopamība romiplostima grupā arī bija ievērojami lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu ($p = 0,0022$). Kopumā 17 pacientiem (53,1%) romiplostima grupā bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, salīdzinot ar 1 pacientu (6,3%) placebo grupā: ≥ 1 līdz < 6 gadiem 28,6% salīdzinājumā ar 25%; ≥ 6 līdz < 12 gadiem 63,6% salīdzinājumā ar 0%; ≥ 12 līdz < 18 gadiem 57,1% salīdzinājumā ar 0%.

Kombinētā asiņošanas epizode tika definēta kā klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumi vai glābējzāļu lietošana, lai novērstu klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumu no 2. līdz 25. nedēļai ārstēšanas laikā. Klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījums pēc vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) 3.0 versijas tika definēts kā ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījums. Kombinēto asiņošanas epizožu vidējais (SD) skaits romiplostima grupā bija 1,9 (4,2) un placebo grupā 4,0 (6,9) ar mediāno asiņošanas gadījumu skaitu (Q1, Q3) no 0,0 (0, 2) romiplostima grupā un 0,5 (0; 4,5) placebo grupā. Pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešu ilgumā vidējais (SD) kombinēto asiņošanas epizožu skaits romiplostima grupā bija 2,1 (4,7) un

placebo grupā 4,2 (7,5) ar mediāno (Q1, Q3) asiņošanas gadījumu skaitu no 0,0 (0, 2) romiplostima grupā un 0,0 (0, 4) placebo grupā. Tā kā glābējzāļu lietošanas sastopamības statistiskā testēšana bija nenoizīmīga, kombinēto asiņošanas epizožu mērķa kritēriju skaita statistiskā pārbaude netika veikta.

Pētījumā S6 22 pacienti tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu romiplostimu ($n = 17$) vai placebo ($n = 5$). Devas palielināja ar 2 $\mu\text{g/kg}$ soli ik pēc 2 nedēļām, un trombocītu mērķa skaits bija $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Ārstēšana ar romiplostimu statistiski nozīmīgi palielināja trombocītu atbildes reakcijas sastopamību, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0008$). No pētījuma 22 pacientiem 17 pacientiem bija $\text{ITP} > 12$ mēnešus (14 pacienti saņēma romiplostimu, un 3 pacienti saņēma placebo). Ārstēšana ar romiplostimu statistiski nozīmīgi palielināja trombocītu atbildes reakcijas sastopamību, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0147$).

Pediatriem pacientiem, kuriem iepriekš tika pabeigts romiplostima pētījums (ieskaitot pētījumu S5), tika atļauts iesaistīties pētījumā S7 (20090340), kas bija atklāts pagarinājuma pētījums ilgstošas romiplostima dozēšanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai trombocitopēniskiem pediatriem pacientiem ar ITP .

Šajā pētījumā tika iesaistīti kopumā 66 pacienti, ieskaitot 54 pacientus (82%), kas bija pabeiguši pētījumu S5. No tiem 65 pacienti (98,5%) saņēma vismaz 1 romiplostima devu. Mediānais (Q1, Q3) ārstēšanas ilgums bija 135,0 nedēļas (95,0 nedēļas, 184,0 nedēļas). Mediānā (Q1, Q3) vidējā nedēļas deva bija 4,82 $\mu\text{g/kg}$ (1,88 $\mu\text{g/kg}$, 8,79 $\mu\text{g/kg}$). Ārstēšanas laikā pacientu visbiežāk saņemto devu mediāna (Q1, Q3) bija 5,0 $\mu\text{g/kg}$ (1,0 $\mu\text{g/kg}$, 10,0 $\mu\text{g/kg}$). No 66 pētījumā iesaistītajiem pacientiem 63 pacientiem bija $\text{ITP} > 12$ mēnešus. Visi 63 pacienti saņēma vismaz 1 romiplostima devu. Mediānais (Q1, Q3) ārstēšanas ilgums bija 138,0 nedēļas (91,1 nedēļas, 186,0 nedēļas). Mediānā (Q1, Q3) vidējā nedēļas deva bija 4,82 $\mu\text{g/kg}$ (1,88 $\mu\text{g/kg}$, 8,79 $\mu\text{g/kg}$). Ārstēšanas laikā pacientu visbiežāk saņemto devu mediāna (Q1, Q3) bija 5,0 $\mu\text{g/kg}$ (1,0 $\mu\text{g/kg}$, 10,0 $\mu\text{g/kg}$).

Visā pētījuma laikā kopējā trombocītu atbildes reakcijas sastopamība (1 vai lielāks trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ bez glābējzālēm) bija 93,8% ($n = 61$) un bija līdzīga visās vecuma grupās. Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju bija 30,0 mēneši (13,0 mēneši, 43,0 mēneši) un pētījuma laika mediāna (Q1, Q3) bija 34,0 mēneši (24,0 mēneši, 46,0 mēneši). Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju bija 93,33% (67,57%, 100,00%) un bija līdzīgs visās vecuma grupās.

Pacientiem ar $\text{ITP} > 12$ mēnešiem kopējā trombocītu atbildes reakcija bija 93,7% ($n = 59$) un bija līdzīga visās vecuma grupās. Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju bija 30,0 mēneši (13,0 mēneši, 43,0 mēneši), un mediānais (Q1, Q3) pētījuma ilgums bija 35,0 mēneši (23,0 mēneši, 47,0 mēneši). Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju bija 93,33% (67,57%, 100,00%) un bija līdzīgs visās vecuma grupās.

Pētījuma laikā vienlaicīgu ITP terapiju pielietoja 31 pacientam (47,7%), ieskaitot 23 pacientus (35,4%), kuri lietoja glābējzāles un 5 pacientus (7,7%), kuri sākotnēji bija vienlaicīgi lietojuši ITP zāles. Vienlaicīgi ITP zāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 30,8% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 20,0\%$ (no 13. līdz 240. nedēļai) un tad 0% no 240. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Pacientu apakšgrupā ar $\text{ITP} > 12$ mēnešiem pētījuma laikā vienlaicīgu ITP terapiju izmantoja 29 pacienti (46,0%), ieskaitot 21 pacientu (33,3%), kas lietoja glābējzāles, un 5 pacientus (7,9%), kuri sākotnēji vienlaicīgi bija lietojuši ITP zāles. Vienlaicīgi ITP zāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 31,7% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 20,0\%$ (no 13. līdz 240. nedēļai) un tad 0% no 240. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Glābējzāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 24,6% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 13,0\%$ (no 13. līdz 216. nedēļai), tad 0% pēc 216. nedēļas līdz pētījuma beigām. Pētījuma gaitā līdzīgs samazinājums glābējzāles lietojošu pacientu pārsvaram tika novērots

pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešiem: no 25,4% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz ≤ 13,1% (no 13. līdz 216. nedēļai), tad 0% pēc 216. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Pētījums S8 (20101221) bija 3. fāzes ilgtermiņa, vienas grupas, atklāts, vairāku centru pētījums, kurā piedalījās 203 pediatriiskie pacienti, kuriem ITP diagnoze bija noteikta vismaz 6 mēnešu laikā un kuri iepriekš saņēma vismaz vienu ITP ārstēšanu (bet ne ar romiplostimu) vai bija nepiemēroti citai ITP ārstēšanai. Romiplostims tika ievadīts subkutānas injekcijas veidā katru nedēļu ar sākotnējo devu 1 µg/kg, katru nedēļu paaugstinot devu, līdz sasniegta maksimālā deva 10 µg/kg, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu no $50 \times 10^9/l$ līdz $200 \times 10^9/l$. Pacientu vecuma mediāna bija 10 gadi (robežās no 1 līdz 17 gadiem), un ārstēšanas ilguma mediāna bija 155,9 (robežās no 8,0 līdz 163,0) nedēļas.

Vidējais (SD) un mediānais laika procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju (trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$) pirmajos 6 mēnešos pēc romiplostima lietošanas uzsākšanas bez glābējzālēm pēdējo 4 nedēļu laikā bija attiecīgi 50,57% (37,01) un 50,0%. Sešdesmit (29,6%) pacienti saņēma glābējzāles. Glābējzāles (piem., kortikosteroīdi, trombocītu pārliešana, IVIG, azatioprīns, anti-D imūnglobulīns un danazols) bija atļautas.

Pētījumā S8 tika novērtētas arī kaulu smadzenes uz retikulīna un kolagēna veidošanos, kā arī uz patoloģijām pediatriiskajā populācijā ar ITP, kuri saņem ārstēšanu ar romiplostimu. Retikulīna un kolagēna noteikšanai tika lietota modificēta Bauermeistera skala, bet kaulu smadzeņu patoloģiju noteikšanai tika lietota citoģenētika un fluorescences *in situ* hibridizācija (FISH). Pamatojoties uz kohortu sadalījumu laikā, kad pacienti tika iekļauti pētījumā, viņiem kaulu smadzenēs tika noteikts retikulīns un kolagēns 1. gadā (1. kohorta) vai 2. gadā (2. kohorta) salīdzinājumā ar sākotnējiem kaulu smadzeņu rādītājiem pētījuma sākumā. No 79 pacientiem, kuri tika iekļauti 2 kohortās, 27 no 30 (90%) pacientiem 1. kohortā un 36 no 49 (73,5%) pacientiem 2. kohortā bija novērtējamas kaulu smadzeņu biopsijas. Paaugstināta retikulīna šķiedru veidošanās tika novērota 18,5% (5 no 27) pacientiem 1. kohortā un 47,2% (17 no 36) pacientiem 2. kohortā. Nevienam pacientam nevienā kohortā nebija attīstījusies kolagēna fibroze vai kaulu smadzeņu patoloģijas, kas neatbilstu ITP pamatdiagnozei.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Romiplostima farmakokinētika ietvēra mērķa afinitāti, kas galvenokārt medītēta ar TPO receptoriem uz trombocītu un citu trombopoētiskas izcelsmes šūnu, tādu kā megakariocītu, virsmas.

Uzsūkšanās

Ievadot 3 līdz 15 µg/kg romiplostima zemādā, maksimālie romiplostima līmeņi serumā ITP pacientiem tika sasniegti pēc 7-50 stundām (mediāni 14 stundām). Koncentrācija serumā pacientiem atšķīrās, un tā nekorelēja ar ievadītās devas lielumu. Romiplostima koncentrācija serumā ir apgriezti proporcionāla trombocītu skaitam.

Izkliede

Veseliem brīvprātīgajiem romiplostima izklijes tilpums pēc romiplostima intravenozas ievadīšanas samazinājās nelineāri no 122, 78,8; līdz 48,2 ml/kg attiecīgi intravenozām devām 0,3; 1,0 un 10 µg/kg. Šī izklijes tilpuma nelineāra samazināšanās atbilst (megakariocītu un trombocītu) romiplostima mērķa mediētai afinitātei, kuru var piesātināt, lietojot lielākas devas.

Eliminācija

Romiplostima eliminācijas pusperiods ITP pacientiem bija robežās no 1 līdz 34 dienām (mediāni 3,5 dienas).

Romiplostima izvadīšana no seruma daļēji ir atkarīga no TPO receptoriem uz trombocītu virsmas. Pēc ievadītās devas pacientiem ar lielu trombocītu skaitu novēro mazāku koncentrāciju serumā, un otrādi.

Citā ITP klīniskā pētījumā, lietojot 6 romiplostima iknedēļas devas (3 µg/kg), koncentrācijas serumā palielināšanās netika novērota.

Īpašas populācijas

Romiplostima farmakokinētika pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Vecumam, ķermeņa svaram un dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz romiplostima farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Romiplostima farmakokinētikas dati tika iegūti no diviem pētījumiem 21 pediatriskam pacientam ar ITP. Pētījumā S6 (20060195) dati par romiplostima koncentrācijām bija pieejami par 17 pacientiem devu robežās no 1 līdz 10 µg/kg. Pētījumā S7 (20090340) intensīvas romiplostima koncentrācijas bija pieejamas par 4 pacientiem (2 pie 7 µg/kg un 2 pie 9 µg/kg). Romiplostima koncentrācija serumā pediatriskam pacientam ar ITP bija pieaugušiem pacientiem ar ITP novērotās robežās, kuri saņēma romiplostimu tādās pašās robežās. Tāpat kā pieaugušajiem ar ITP, romiplostima farmakokinētika ir ļoti mainīga pediatriskiem pacientiem ar ITP un nav pamatota un prognozējama. Tomēr dati nav pietiekami nozīmīgiem secinājumiem par devas un vecuma ietekmi uz romiplostima farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vairāku romiplostima devu toksicitātes pētījumi tika veikti 4 nedēļas, izmantojot žurkas, un līdz 6 mēnešiem, izmantojot pērtiķus. Kopumā šo pētījumu laikā novērotā ietekme bija saistīta ar romiplostima trombopoētisko aktivitāti un bija līdzīga neatkarīgi no pētījuma ilguma. Reakcijas ievadīšanas vietā arī bija saistītas ar romiplostima lietošanu. Žurku kaulu smadzenēs tika novērota mielofibroze visos pārbaudītajos devu līmeņos. Šajos pētījumos dzīvniekiem mielofibroze netika novērota pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda kopš ārstēšanas beigām, kas liecina par atgriezeniskumu.

Vienu mēnesi ilgos toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem tika novērota neliela sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, hematokrīta un hemoglobīna pazemināšanās. Bija arī stimulējoša ietekme uz leukocītu veidošanos, jo mēreni palielinājās neitrofilo leukocītu, limfocītu, monocītu un eozinofilo leukocītu daudzums perifērajās asinīs. Ilgākā hroniskas lietošanas pētījumā pērtiķiem, lietojot romiplostimu 6 mēnešus, nebija ietekmes uz eritroīdajām un leukocītiskajām šūnu līnijām, ja romiplostima lietošanas biežumu samazināja no trim reizēm nedēļā uz vienu reizi nedēļā. Turklāt 3. fāzes pamatpētījumos romiplostims neietekmēja sarkano asins šūnu un balto asins šūnu līnijas (salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo).

Ilgstoši lietojot, sakarā ar neitralizējošo antivielu veidošanos romiplostima farmakodinamiskā iedarbība žurkām bieži samazinājās. Toksikokinētiskie pētījumi neuzrādīja antivielu ar nosakāmu koncentrāciju mijiedarbību. Kaut arī pētījumos dzīvniekiem tika pārbaudītas lielas devas, atšķirību dēļ starp laboratoriskajām sugām un cilvēkiem attiecībā uz romiplostima farmakodinamisko efektu jutīgumu un neitralizējošo antivielu ietekmi, drošuma robežas nevar ticami izvērtēt.

Kancerogenitāte

Romiplostima kancerogēnais potenciāls nav novērtēts. Tāpēc romiplostima kancerogēnais potenciāls cilvēkiem nav zināms.

Reproduktīvā toksikoloģija

Visos augļa attīstības pētījumos tika konstatēta neitralizējošo antivielu veidošanās, kas var nomākt romiplostima iedarbību. Embrionālos/augļa attīstības pētījumos, izmantojot peles un žurkas, mātišu ķermeņa svara samazināšanās tika konstatēta tikai pelēm. Pelēm tika pierādīta pēcimplantācijas augļa bojāejas biežuma palielināšanās. Prenatālās un pēcnatālās attīstības pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika konstatēta grūsnības perioda pagarināšanās un neliela perinatāla mazuļu mirstības sastopamības palielināšanās. Ir zināms, ka romiplostims šķērso placentāro barjeru žurkām un var no

mātes nonākt auglī, un stimulēt trombocītu veidošanos auglī. Romiplostima ietekme uz žurku fertilitāti netika novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Saharoze
L-histidīns
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Pēc sagatavošanas: pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā, un 24 stundas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas un uzglabājot oriģinālā flakonā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 25°C temperatūrā vai 24 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas: pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 4 stundas, atšķaidītās zāles uzglabājot 25°C temperatūrā, ja atšķaidītās zāles tiek turētas vienreiz lietojamā šļircē, un 4 stundas ledusskapī (2°C – 8°C), ja atšķaidītās zāles tiek turētas oriģinālā flakonā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un vienreiz lietojamās šļircēs tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 4 stundām 25°C temperatūrā vai oriģinālos flakonos ilgāks par 4 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst izņemt no ledusskapja un oriģinālā iepakojumā 30 dienas uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas flakons (I klases caurspīdīgs stikls) ar aizbāzni (hlorbutilkaučuks), aizsargapvalku (alumīnijs) un noņemamu vāciņu (polipropilēns). 125 µg flakona vāciņš ir bēšs, 250 µg flakona vāciņš ir sarkans un 500 µg flakona vāciņš ir zils.

Kastītē ir 1 vai 4 flakoni ar romiplostimu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

Nplate ir sterilas, bet konservantus nesaturošas zāles, kas paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Nplate ir jāsagatavo saskaņā ar labu aseptikas praksi.

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 0,44 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 0,25 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 125 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 0,72 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 0,5 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 1,2 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 1 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

Flakona saturs:

Nplate vienreizējas lietošanas flakons	Kopējais romiplostima saturs flakonā		Sterilā ūdens injekcijām tilpums		Gatavās zāles un tilpums	Gala koncentrācija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg/0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg/0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg/1,00 ml	500 µg/ml

Sagatavojot zāles, jālieto tikai sterils ūdens injekcijām. Zāļu sagatavošanai nedrīkst izmantot nātrija hlorīda šķīdumus vai bakteriostatisku ūdeni.

Ūdens injekcijām jāinjicē flakonā. Izšķīdināšanas laikā flakonu var lēnām grozīt un apgāzt otrādi. Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski skalināt. Nplate parasti izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā. Pirms lietošanas jāpārbauda, vai šķīdumā nav sīku daļiņu un krāsas izmaiņu. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, un to nedrīkst ievadīt, ja redzamas sīkas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas.

Zāļu uzglabāšanas nosacījumus pēc to sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Atšķaidīšana (nepieciešama, ja aprēķinātā pacienta individuālā deva ir mazāka nekā 23 µg)

Sākotnējā romiplostima sagatavošanā ar norādīto sterilā ūdens injekcijām tilpumu iegūst 500 µg/ml koncentrāciju visos flakonu izmēros. Ja aprēķinātā pacienta individuālā deva ir mazāka nekā 23 µg, (skatīt 4.2. apakšpunktu), nepieciešama papildu atšķaidīšana līdz 125 µg/ml ar **konservantus nesaturošu, sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām** lai nodrošinātu precīzu tilpumu (skatīt tabulu zemāk).

Atšķaidīšanas vadlīnijas:

Nplate vienreizējas lietošanas flakons	Sagatavotajam flakonam pievienojiet šo konservantus nesaturošā, sterilā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu	Koncentrācija pēc atšķaidīšanas
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Atšķaidīšanai jāizmanto tikai konservantus nesaturošs, sterils 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Atšķaidīšanai nedrīkst izmantot dekstrozes (5%) šķīdumu ūdenī vai sterilu ūdeni injekcijām. Citi šķīdinātāji nav pārbaudīti.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc sagatavoto zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/497/009
EU/1/08/497/010
EU/1/08/497/001
EU/1/08/497/003
EU/1/08/497/002
EU/1/08/497/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 4. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 250 µg romiplostima (romiplostim). Pēc sagatavošanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 500 µg romiplostima (romiplostim). Pēc sagatavošanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 µg romiplostima.

Romiplostims tiek iegūts ar DNS rekombinantās tehnoloģijas palīdzību no *Escherichia coli* (*E. coli*) šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nplate ir paredzēts primāras imūnas trombocitopēnijas (ITP) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kas ir nejutīgi pret citu ārstēšanu (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai pastāvīgi ir jānotiek hematoloģisko slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Nplate jālieto vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

Sākotnējā deva

Romiplostima sākotnējā deva ir 1 µg/kg, pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu.

Devas aprēķins

Sākotnējā vai sekojošā deva vienu reizi nedēļā:	$\text{Ķermeņa masa}^* \text{ kg} \times \text{deva } \mu\text{g/kg} = \text{Individuālā deva pacientam } \mu\text{g}$
Ievadāmais daudzums:	$\text{Deva } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{Injicējamais daudzums ml}$
Piemērs:	75 kg smagam pacientam uzsāk romiplostimu devā 1 $\mu\text{g/kg}$. Individuālā deva pacientam = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 75 \mu\text{g}$ Attiecīgais injicējamais Nplate šķīduma daudzums = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$

*Ārstēšanas sākumā, aprēķinot romiplostima devu, vienmēr jāizmanto faktiskā ķermeņa masa. Turpmākās devas pielāgo, pamatojoties tikai uz trombocītu skaita izmaiņām, un to palielināšanas solis ir 1 $\mu\text{g/kg}$ (skatīt tālāk tekstā esošo tabulu).

Devu pielāgošana

Terapijas sākumā devas aprēķināšanai jāizmanto pacienta faktiskā ķermeņa masa. Romiplostima deva vienu reizi nedēļā jāpalielina pakāpeniski ar soli 1 $\mu\text{g/kg}$, līdz pacienta trombocītu skaits sasniedz $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Trombocītu skaits jānosaka ik nedēļu, līdz tiek sasniegts stabils trombocītu skaits ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vismaz 4 nedēļas bez devas pielāgošanas). Pēc tam trombocītu skaits jānosaka katru mēnesi. Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 10 $\mu\text{g/kg}$ vienu reizi nedēļā.

Deva jāpielāgo šādi:

Trombocītu skaits ($\times 10^9/\text{l}$)	Darbība
< 50	Palieliniet iknedēļas devu par 1 $\mu\text{g/kg}$
> 150 divās secīgās nedēļās	Samaziniet iknedēļas devu par 1 $\mu\text{g/kg}$
> 250	Neievadiet un turpiniet ik nedēļu noteikt trombocītu skaitu Pēc tam, kad trombocītu skaits ir samazinājies līdz $< 150 \times 10^9/\text{l}$, atsāciet lietošanu, samazinot iknedēļas devu par 1 $\mu\text{g/kg}$

Trombocītu atbildes reakciju individuālo atšķirību dēļ dažiem pacientiem trombocītu skaits pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas var strauji nokristies zem $50 \times 10^9/\text{l}$. Šajos gadījumos, ja tas ir klīniski nepieciešams, saskaņā ar medicīnisko novērtējumu var apsvērt augstāku trombocītu skaita robežlīmeni devas samazināšanai ($200 \times 10^9/\text{l}$) un ārstēšanas pārtraukšanai ($400 \times 10^9/\text{l}$).

Atbildes reakcijas zuduma vai nesekmīgas trombocītu skaita uzturēšanas gadījumā, lietojot romiplostimu ieteicamo devu robežās, jānoskaidro cēloņi (skatīt 4.4. apakšpunktu, atbildes reakcijas zudums pret romiplostimu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšana ar romiplostimu ir jāpārtrauc, ja pēc četrus nedēļus ilgas romiplostima terapijas, lietojot vislielāko nedēļas devu 10 $\mu\text{g/kg}$, trombocītu skaits nepalielinās līdz līmenim, kas būtu pietiekams, lai novērstu klīniski nozīmīgu asiņošanu.

Ārstējošajam ārstam periodiski ir jānovērtē pacientu klīniskais stāvoklis un katrā atsevišķajā gadījumā jāpieņem lēmums, vai turpināt ārstēšanu, un pacientiem, kuriem nav veikta splenektomija, ir jāietver novērtējums saistībā ar splenektomiju. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir iespējams trombocitopēnijas recidīvs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Pacientiem < 65 un ≥ 65 gadu vecumā vispārējās lietošanas drošuma vai efektivitātes atšķirības netika novērotas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lai gan, pamatojoties uz šiem datiem, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama, ņemot vērā līdz šim klīniskajos pētījumos iekļauto gados vecāko pacientu mazo skaitu, ieteicama piesardzība lietošanā.

Pediatriskā populācija

Pacientiem vecumā līdz 18 gadiem 250/500 μg romiplostima pulvera un šķīdinātāja injekciju šķīduma pagatavošanai, ko pašinjicēšanai lieto arī tai piemēroti pieauguši pacienti, drošums un efektivitāte nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskiem pacientiem romiplostima pašinjicēšana nav atļauta. Dati nav pieejami.

Cita zāļu forma/stiprums var būt piemērotāks lietošanai šajā populācijā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Romiplostimu nedrīkst lietot pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh rādītājs ≥ 7), ja vien paredzamais ieguvums neatsver identificēto portālo vēnu trombozes risku pacientiem ar trombocitopēniju saistībā ar aknu mazspēju, kura ir ārstēta ar trombopoetīna (TPO) agonistiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja romiplostima lietošanu uzskata par nepieciešamu, trombocītu skaits ir stingri jākontrolē, lai mazinātu trombembolisko komplikāciju risku.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Šajās pacientu populācijās formāli klīniskie pētījumi nav veikti. Šajās populācijās Nplate jālieto piesardzīgi.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Pēc pulvera izšķīdināšanas Nplate šķīdumu injekcijām ievada subkutāni. Injicējamais tilpums var būt ļoti mazs. Nplate sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība, aprēķinot devu un šķīdinot ar pareizu sterila ūdens injekcijām tilpumu. Īpaša uzmanība jāpievērš, lai nodrošinātu atbilstoša Nplate tilpuma paņemšanu no flakona subkutānai ievadīšanai – jāizmanto šļirce ar 0,01 ml iedaļām.

Pacientiem, kuriem vismaz 4 nedēļas bez devas pielāgošanas ir stabils trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$, pēc ārstējošā ārsta ieskatiem drīkst Nplate šķīdumu injekcijām sev ievadīt patstāvīgi. Pacienti, kuri atbilst Nplate injekciju patstāvīgai veikšanai noteiktajiem kritērijiem, ir jāapmāca, kā veikt šīs procedūras.

Pēc pirmajām 4 patstāvīgi veiktām injekcijām nedēļām atkal ir jākontrolē, kā pacients sagatavo un ievada Nplate. Turpināt veikt patstāvīgas Nplate injekcijas atļauts tikai tiem pacientiem, kuri ir apliecinājuši spēju sagatavot Nplate un ievadīt to sev.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai no *E. coli* atvasinātiem proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Trombocitopēnijas un asiņošanas recidīvs pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Pēc ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanas ir iespējams trombocitopēnijas recidīvs. Asiņošanas risks ir paaugstināts, ja ārstēšana ar romiplostimu tiek pārtraukta, lietojot antikoagulantus vai antiagregantus. Lai izvairītos no asiņošanas pēc ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanas, rūpīgi jāseko, vai pacientiem nesamazinās trombocītu skaits, un jānodrošina medicīniska uzraudzība. Gadījumā, ja ārstēšana ar romiplostimu tiek pārtraukta, ITP ārstēšanu ieteicams atsākt saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Papildu medicīniskie pasākumi var ietvert antikoagulantu un/vai antiagregantu terapijas pārtraukšanu, antikoagulācijas reversēšanu vai trombocītu masas ievadīšanu.

Palielināts retikulīna daudzums kaulu smadzenēs

Tiek uzskatīts, ka TPO receptoru stimulācijas rezultātā notiek retikulīna daudzuma palielināšanās kaulu smadzenēs, kas izraisa megakariocītu skaita palielināšanos kaulu smadzenēs un tai sekojošu citokīnu izdalīšanos. Par palielinātu retikulīna daudzumu var liecināt morfoloģiskas perifēro asiņu šūnu izmaiņas, un to var noteikt, veicot kaulu smadzeņu biopsiju. Tāpēc pirms ārstēšanas ar romiplostimu uzsākšanas un tās laikā ieteicams veikt šūnu morfoloģisko noviržu izmeklējumus ar perifēro asiņu uztriepi un pilnas asinsainas (PAA) palīdzību. Informāciju par romiplostima klīniskajos pētījumos novēroto retikulīna daudzuma palielināšanos skatīt 4.8. apakšpunktā.

Ja pacientiem novēro efektivitātes zudumu un novirzes no normas perifēro asiņu uztriepē, romiplostima lietošana jāpārtrauc, jāveic fizikāla izmeklēšana un jāapsver iespēja veikt kaulu smadzeņu biopsiju, lietojot piemērotu krāsvielu retikulīna noteikšanai. Ja iespējams, ir jāveic salīdzināšana ar iepriekš paņemtu kaulu smadzeņu biopsijas materiālu. Ja tiek uzturēta efektivitāte un pacientiem tiek novērotas novirzes no normas perifēro asiņu uztriepēs, ārstam ir jāveic atbilstošs klīniskais izvērtējums, tostarp jāapsver iespēja veikt kaulu smadzeņu biopsiju, un atkārtoti jāizvērtē ārstēšanas ar romiplostimu un alternatīvu ITP ārstēšanas iespēju risku un ieguvumu attiecībā.

Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas

ITP populācijā saistībā ar romiplostima lietošanu ir novēroti trombotiski/trombemboliski notikumi, kas ietver dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un miokarda infarktu. Šie notikumi radās neatkarīgi no trombocītu skaita (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos novēroto trombotisko/trombembolisko gadījumu sastopamība bija 6,0%, lietojot romiplostimu, un 3,6%, lietojot placebo. Jāievēro piesardzība, lietojot romiplostimu pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tostarp, bet ne tikai ar iedzimtiem (piemēram, V faktora, Leidenes) vai iegūtiem riska faktoriem (piemēram, ATIII deficīts, antifosfolipīdu sindroms), lielu vecumu, pacientiem ar ilgstošiem imobilizācijas periodiem, ļaundabīgiem audzējiem, kontracepcijas un hormonu aizstājterapiju, operāciju/traumu, aptaukošanos un smēķētājiem. Ir ieteicams novērot pacientus, lai noteiktu, vai viņiem nerodas trombotisku/trombembolisku notikumu pazīmes un simptomi, un pacienti ir nekavējoties jāārstē atbilstoši iestādes vadlīnijām un standarta medicīniskajai praksei.

Ziņots par trombembolijas gadījumiem (TEG), tostarp portālās vēnas trombozi pacientiem ar hronisku aknu slimību, kas lieto romiplostimu. Šajās populācijās romiplostims jālieto piesardzīgi. Ir jāņem vērā devu pielāgošanas vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāļu lietošanas kļūdas

Pacientiem, kuri saņem Nplate, ir ziņots par dozēšanas kļūdām, ieskaitot pārdozēšanu un nepietiekamas devas; ir jāievēro devas aprēķināšanas un devu pielāgošanas vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu trombocītu skaita palielināšanos, kas saistīta ar trombozes/trombembolijas komplikācijām. Ja trombocītu skaits ir pārlietu liels, pārtrauciet Nplate lietošanu un kontrolējiet trombocītu skaitu. Ārstēšanu ar Nplate atsāciet saskaņā ar ieteikumiem par devām un ievadīšanu. Nepietiekamas devas var izraisīt mazāku trombocītu skaitu par paredzēto un iespējamu asiņošanu. Pacientiem, kuri saņem Nplate, jākontrolē trombocītu skaits (skatīt 4.2., 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Romiplostima pozitīva ieguvumu un risku attiecība ir noteikta tikai ar ITP saistītas trombocitopēnijas ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu), un romiplostimu nedrīkst lietot citu ar trombocitopēniju saistītu klīnisku stāvokļu gadījumos.

ITP diagnoze pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem ir jāapstiprina, izslēdzot citus klīniskus stāvokļus, kuru izpausme ir trombocitopēnija; īpaši ir jāizslēdz MDS diagnoze. Slimības un ārstēšanas laikā parasti ir jāveic kaulu smadzeņu aspirācija un biopsija pacientiem, kuriem ir sistēmiski simptomi vai patoloģiskas pazīmes, tādas kā palielināts perifēro blastu šūnu skaits.

Klīniskajos romiplostima terapijas pētījumos pacientiem ar MDS novēroja blastu šūnu skaita īslaicīgas palielināšanās gadījumus, un tika ziņots par MDS slimības progresēšanas līdz akūtai mieloleikozei (AML) gadījumiem. Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā MDS pacientiem ārstēšanu ar romiplostimu priekšlaicīgi pārtrauca sakarā ar pārmērīgu slimības progresēšanas līdz AML gadījumu skaitu un cirkulējošo blastu šūnu palielināšanos vairāk kā par 10% pacientiem, kuri saņēma romiplostimu. No visiem novērotajiem MDS slimības progresēšanas līdz AML gadījumiem pacientiem ar MDS sākotnējo klasifikāciju RAEB-1 bija lielāka slimības progresēšanas līdz AML iespējamība salīdzinājumā ar zemāka riska MDS.

Romiplostimu nedrīkst lietot, lai ārstētu trombocitopēniju, ko izraisījusi MDS vai jebkurš cits ar ITP nesaistīts trombocitopēnijas cēlonis ārpus klīniskajiem pētījumiem.

Atbildes reakcijas uz romiplostimu zudums

Atbildes reakcijas zuduma vai neveiksmīgas trombocītu skaita uzturēšanas gadījumā, ārstējot ar romiplostimu ieteicamo devu robežās, jānoskaidro cēloniskie faktori, ieskaitot imunogenitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu) un palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs (skatīt augstāk).

Romiplostima ietekme uz sarkanajām un baltajām asins šūnām

Neklīniskajos toksicitātes pētījumos (žurkām un pērtiķiem), kā arī ITP pacientiem, tika novērotas izmaiņas sarkano (samazināšanās) un balto (palielināšanās) asins šūnu parametros. Pacientiem neatkarīgi no splenektomijas statusa anēmija un leukocitoze var rasties vienlaicīgi (4 nedēļu laikā), bet biežāk tās novērotas pacientiem, kuriem iepriekš veikta splenektomija. Ir jāapsver šo parametru kontrole pacientiem, kuri tiek ārstēti ar romiplostimu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Romiplostima iespējamās mijiedarbības ar vienlaikus lietotām zālēm saistīšanās dēļ ar plazmas proteīniem pašlaik nav zināmas.

Klīniskajos pētījumos kopā ar romiplostimu lietotās zāles ITP ārstēšanai ietvēra kortikosteroīdus, danazolu un/vai azatioprīnu, intravenozu imūnglobulīnu (IVIG) un anti-D imūnglobulīnu. Kombinējot romiplostimu kopā ar citām ITP ārstēšanā izmantojamām zālēm, ir jākontrolē trombocītu skaits, lai izsargātos no trombocītu skaita novirzēm ārpus ieteicamajām robežām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot kombinācijā ar romiplostimu, var samazināt kortikosteroīdu, danazola un azatioprīna devu vai pārtraukt to lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Samazinot citu ITP ārstēšanā izmantojamo zāļu devu vai pārtraucot to lietošanu, ir jākontrolē trombocītu skaits, lai novērstu trombocītu skaita samazināšanos zem ieteicamās robežas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par romiplostima lietošanu grūtniecības laikā nav vai tie ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka romiplostims šķērso placentu un palielina augļa trombocītu skaitu. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja arī pēcimplantācijas augļa bojāeju un mazuļu perinatālās mirstības nelielu palielināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Romiplostims nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai romiplostims/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar romiplostimu, jāpieņem, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nplate mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem bija vieglas līdz vidēji smagas, pārejošas reiboņa lēkmes.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz analīžu datiem par visiem pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, visu nevēlamo blakusparādību vispārējā sastopamība ar romiplostimu ārstētiem pacientiem bija 91,5% (248/271). Vidējais romiplostima lietošanas ilgums šajā pētījumā populācijā bija 50 nedēļas.

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas ar Nplate laikā, ietver: trombocitopēnijas un asiņošanas recidīvu pēc ārstēšanas pārtraukšanas, palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs, trombozes/trombembolijas komplikācijas, zāļu lietošanas kļūdas un esošā MDS progresēšanu līdz AML. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ietver paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot izsitumu, nātrenes un angioedēmas gadījumus) un galvassāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biezuma iedalījums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā MedDRA orgānu sistēmas klasē un biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to sastopamības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpošanas ceļu infekcija Rinīts***	Gastroenterīts Faringīts*** Konjunktivīts*** Ausu infekcija*** Sinusīts***/** Bronhīts****	Gripa Lokalizēta infekcija Nazofaringīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Multiplā mieloma Mielofibroze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Kaulu smadzeņu funkciju traucējumi* Trombocitopēnija* Anēmija	Aplastiskā anēmija Kaulu smadzeņu mazspēja Leikocitoze Splenomegālija Trombocitēmija Palielināts trombocītu skaits Patoloģisks trombocītu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivitāte**	Angioedēma	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Alkohola nepanesība Anoreksija Samazināta ēstgriba Dehidratācija Podagra
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Depresija Patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Migrēna Parestēzija	Klonuss Disgeizija Hipoestēzija Hipogeizija Perifēra neiropātija Transversā sinusa tromboze
Acu bojājumi			Konjunktīvas asiņošana Akomodācijas traucējumi Aklums Acu bojājums Acu nieze Pastiprināta asarošana Papilledēma Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Miokarda infarkts Paātrināta sirdsdarbība

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Pietvīkums Dziļo vēnu tromboze	Hipotensija Perifēra embolija Perifēra išēmija Flebīts Virspusējs tromboflebīts Tromboze Eritromelalģija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes***	Plaušu embolija*	Klepus Rinoreja Sausa rīkle Dispnoja Aizlikts deguns Sāpīga elpošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēdera augšdaļā***	Slikta dūša Caureja Sāpes vēderā Aizcietējums Dispepsija	Vemšana Rektāla asiņošana Smakojoša elpa Disfāģija Gastroezofageālā atvīlņa slimība Hematoheģija Asiņošana mutes dobumā Diskomforta sajūta kuņģī Stomatīts Zobu krāsas izmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Portālās vēnas tromboze Transamināzes līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Ekhimoze Izsitumi	Alopēcija Fotosensitivitātes reakcija Akne Kontaktdermatīts Sausa āda Ekzēma Eritēma Eksfoliatīvi izsitumi Patoloģiska matu augšana Prurigo Purpura Papulāri izsitumi Niezoši izsitumi Mezglīņi uz ādas Izmainīts ādas aromāts Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Mialģija Muskuļu spazmas Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes Kaulu sāpes	Muskuļu saspringums Muskuļu vājums Sāpes plecos Muskuļu raustīšanās
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Olbaltumvielu klātbūtne urīnā
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Vagināla asiņošana

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Perifēra tūska Gripai līdzīga slimība Sāpes Astēnija Pireksija Drebuļi Reakcija injekcijas vietā Perifērs pietūkums***	Asinsizplūdums injekcijas vietā Sāpes krūtīs Uzbudināmība Savārgums Sejas tūska Karstuma sajūta Nervozitātes sajūta
Izmeklējumi			Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs Paaugstināta ķermeņa temperatūra Samazināta ķermeņa masa Palielināta ķermeņa masa
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija	

* skatīt 4.4. apakšpunktu.

** Hipersensitivitātes reakcijas, ieskaitot izsitumu, nātrenes un angioedēmas gadījumus.

*** Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pediatrikos pētījumos.

**** Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pieaugušiem pacientiem ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem.

Pieaugušo populācija ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem.

Romiplostima drošuma profils pieaugušiem pacientiem bija līdzīgs neatkarīgi no ITP ilguma. Konkrēti integrētajā analīzē par ITP ar ≤ 12 mēnešu ilgumu ($n = 311$) no 9 ITP pētījumiem tika iekļauti 277 pieaugušie pacienti ar ITP ≤ 12 mēnešu ilgumu, kuri saņēma vismaz vienu romiplostima devu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Šajā integrētajā analīzē sekojošas nevēlamās blakusparādības (vismaz 5% sastopamība un vismaz par 5% biežāk ar Nplate nekā ar placebo vai standarta aprūpi) tika novērotas pacientiem, kuri saņēma romiplostimu, ar ITP ilgumu līdz 12 mēnešiem, bet netika novērotas pieaugušajiem pacientiem ar ITP ilgumu > 12 mēneši: bronhīts, sinusīts (ziņots bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$)).

Pediatrikālā populācija

Pediatrikajos pētījumos 2 kontrolētos un 3 nekontrolētos klīniskajos pētījumos ar romiplostimu tika ārstēti 282 pediatrikie pacienti ar ITP. Mediānais iedarbības ilgums bija 65,4 nedēļas. Vispārējais drošuma profils bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

Pediatrikās nevēlamās blakusparādības tika iegūtas no katra pediatrikās ITP nejaušinātā drošuma komplekta (2 kontrolēti klīniskie pētījumi) un pediatrikās ITP drošuma komplekta (2 kontrolēti un 3 nekontrolēti klīniskie pētījumi), kuros to sastopamība bija vismaz par 5% lielāka romiplostima grupā salīdzinājumā ar placebo un vismaz 5% sastopamība ar romiplostimu ārstētiem pacientiem.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības pediatrikiem ITP pacientiem no 1 gada vecuma bija augšējo elpceļu infekcija, rinīts, klepus, orofaringeālas sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, caureja, izsitumi, pireksija, kontūzija (ziņots ļoti bieži ($\geq 1/10$)) un faringīts, konjunktivīts, ausu infekcija, gastroenterīts, sinusīts, purpura, nātrene un perifērs pietūkums (ziņots bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)).

Orofaringeālas sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, rinīts, faringīts, konjunktivīts, ausu infekcija, sinusīts un perifērs pietūkums bija papildu nevēlamās blakusparādības, ko novēroja pediatriskos pētījumos, salīdzinot ar pieaugušo pētījumos novērotajām.

Dažas pieaugušajiem novērotās nevēlamās blakusparādības pediatriskiem pacientiem tika ziņotas biežāk, tādas kā klepus, caureja, izsitumi, pireksija un kontūzija pediatriskiem pacientiem ziņotas ļoti bieži ($\geq 1/10$) un purpura un nātrene pediatriskiem pacientiem ziņotas bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Papildus tiek uzskatīts, ka zemāk uzskaitītās reakcijas varētu būt saistītas ar romiplostima lietošanu.

Asiņošanas gadījumi

Visā pieaugušo pacientu ar ITP klīniskās izpētes programmā tika konstatēta apgriezti proporcionāla attiecība starp asiņošanas gadījumiem un trombocītu skaitu. Visi klīniski nozīmīgie (≥ 3 . pakāpes) asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 50 \times 10^9/l$. Starp ar Nplate un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas statistiski nozīmīgas asiņošanas gadījumu vispārējās sastopamības atšķirības.

Divos pieaugušo placebo kontrolētos pētījumos 9 pacienti ziņoja par asiņošanas gadījumu, kas tika uzskatīts par nopietnu (5 [6,0%] romiplostima, 4 [9,8%] placebo grupā; izredžu attiecība [romiplostims/placebo] = 0,59; 95% TI = (0,15; 2,31)). Par 2. vai augstākas pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņoja 15% ar romiplostimu ārstētu pacientu un 34% ar placebo ārstētu pacientu (izredžu attiecība; [romiplostims/placebo] = 0,35; 95% TI = (0,14; 0,85)).

3. fāzes pediatriskajā pētījumā vidējais (SD) kombinēto asiņošanas epizožu skaits (skatīt 5.1. apakšpunktu) romiplostima grupā bija 1,9 (4,2) un placebo grupā 4,0 (6,9).

Trombocitoze

Pamatojoties uz visu pieaugušo pacientu ar ITP analīzi, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, ir ziņots par 3 trombocitozes gadījumiem ($n = 271$). Nevienam no 3 pacientiem netika konstatētas klīniskās sekas, kas saistītas ar palielināto trombocītu skaitu.

Pediatriskajiem pacientiem trombocitoze radās retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) ar sastopamību 1 (0,4%). Tās sastopamība bija 1 (0,4%) jebkuras ≥ 3 . pakāpes vai nopietnai trombocitozei.

Trombocitopēnija pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Pamatojoties uz visu pieaugušo pacientu ar ITP analīzi, kuri 4 kontrolētos un 5 nekontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma romiplostimu, ir ziņots par 4 trombocitopēnijas gadījumiem pēc terapijas pārtraukšanas ($n = 271$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā MDS pacientiem ārstēšanu ar romiplostimu priekšlaicīgi pārtrauca sakarā ar pārmērīgu slimības progresēšanas līdz AML gadījumu skaita palielināšanos un cirkulējošo blastu šūnu skaita pārejošu palielināšanos ar romiplostimu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo. Novērotajos MDS slimības progresēšanas līdz AML gadījumos pacientiem ar MDS sākotnējo klasifikāciju RAEB-1 bija lielāka iespējamība slimības progresēšanai līdz AML (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopējā dzīvildze bija līdzīga placebo grupai.

Palielināts retikulīna daudzums kaulu smadzenēs

Klīniskajos pētījumos sakarā ar retikulīna pastiprinātu veidošanos kaulu smadzenēs ārstēšana ar romiplostimu tika pārtraukta 4 no 271 pacienta. Pēc kaulu smadzeņu biopsijas retikulīns tika konstatēts vēl 6 pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskajā klīniskajā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) tiem pacientiem, kuriem bija novērtējama pētījumā veikta kaulu smadzeņu biopsija, 5 no 27 pacientiem (18,5%) attīstījās palielināts retikulīna daudzums 1. gadā pēc romiplostima lietošanas (1. kohortā) un 17 no 36 pacientiem (47,2%) attīstījās palielināts retikulīna daudzums 2. gadā pēc romiplostima lietošanas (2. kohortā). Tomēr nevienam pacientam nekonstatēja nekādu kaulu smadzeņu patoloģiju, kas neatbilstu ITP pamatdiagnozei sākotnējā stāvoklī vai ārstēšanas laikā.

Imunogenitāte

Līdzīgi kā visiem ārstnieciskiem proteīniem, pastāv imunogenitātes iespējamība. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem ITP pacientiem tika pētītas antivielas pret romiplostimu un TPO. Ja attiecīgi 5,7% (60/1 046) un 3,2% (33/1 046) pacientu bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu un TPO saistošu antivielu veidošanos, tad tikai 4 pacienti bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām, bet šīm antivielām nebija krusteniskas reakcijas ar endogēno TPO. No 4 pacientiem 2 pacienti pēdējā atskaites punktā bija negatīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām (īslaicīgi pozitīvi) un 2 pacienti pēdējā atskaites punktā bija pozitīvi (pastāvīgas antivielas). Jau esošu romiplostima un TPO antivielu sastopamība bija attiecīgi 3,3% (35/1 046) un 3,0% (31/1 046).

Pediātriskajos pētījumos romiplostimu saistošo antivielu sastopamība jebkurā laikā bija 9,6% (27/282). No 27 pacientiem 2 pacientiem sākotnēji bija iepriekš esošas romiplostimu saistošas ne-neitralizējošas antivielas. Turklāt 2,8% (8/282) attīstījās romiplostimu neitralizējošas antivielas. Kopumā 3,9% (11/282) pacientu ārstēšanas ar romiplostimu laikā jebkurā brīdī bija TPO saistošas antivielas. No šiem 11 pacientiem 2 pacientiem bija iepriekš esošas TPO saistošas ne-neitralizējošas antivielas. Vienam pacientam (0,35%) pētījuma laikā bija vāji pozitīvs rezultāts attiecībā uz TPO saistošām neitralizējošām antivielām pēc sākotnējā stāvokļa (pastāvīgi negatīvs attiecībā uz romiplostima antivielām) ar negatīvu sākotnējo rezultātu. Pacientam tika konstatēta īslaicīga atbildes reakcija attiecībā uz TPO saistošām neitralizējošām antivielām ar negatīvu rezultātu pētījuma perioda pēdējā atskaites punkta pārbaudē.

Pēcregistrācijas pētījumā tika iekļauti 19 apstiprināti pediātriski pacienti. Pēc ārstēšanas romiplostimu saistošo antivielu sastopamība bija 16% (3/19), no kuriem 5,3% (1/19) bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām. TPO antivielas netika konstatētas. Šajā pētījumā tika iekļauti kopumā 184 apstiprināti pieauguši pacienti; šiem pacientiem romiplostimu saistošo antivielu sastopamība pēc ārstēšanas bija 3,8% (7/184), no kuriem 0,5% (1/184) bija pozitīvi attiecībā uz romiplostimu neitralizējošām antivielām. Kopumā 2,2% (4/184) pieaugušu pacientu attīstījās TPO saistošas ne-neitralizējošas antivielas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nevēlamas blakusparādības netika novērotas žurkām, lietojot vienreizēju devu 1 000 µg/kg, vai pērtiķiem pēc atkārtotu romiplostima 500 µg/kg devu lietošanas (attiecīgi 100 vai 50 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko devu 10 µg/kg).

Pārdozēšanas gadījumā trombocītu skaits var pārmērīgi palielināties un izraisīt trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas. Ja trombocītu skaits ir pārlietu liels, pārtrauciet Nplate lietošanu un kontrolējiet trombocītu skaitu. Ārstēšanu ar Nplate atsāciet saskaņā ar ieteikumiem par devām un ievadīšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihemorāģiskie līdzekļi, citi hemostatiski līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX04

Darbības mehānisms

Romiplostims ir Fc-peptīdu sajaukuma proteīns (peptiķermenītis), kas dod signālu intracelulārās transkripcijas mehānismiem un aktivizē ar TPO receptoru (pazīstamu arī kā cMpl) palīdzību, veicinot trombocītu veidošanos. Peptiķermenīša molekula sastāv no cilvēka imūnglobulīna IgG1 Fc domēna, kura atsevišķie ķēdes apakšposma C-termināli katrs kovalenti savienojas ar peptīdu ķēdi, kurai ir 2 TPO receptorus saistoši domēni.

Romiplostimam nav aminoskābju secības homoloģijas ar endogēno TPO. Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos romiplostima antivielas krusteniski nereaģēja ar endogēno TPO.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Romiplostima lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta līdz pat 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanas laikā. Klīniskajos pētījumos ārstēšanas ar romiplostimu rezultātā trombocītu skaits palielinājās atkarībā no lietotās devas. Neatkarīgi no lietotās devas maksimālais trombocītu skaits tika sasniegts aptuveni 10–14 dienās. Pēc vienreizējas subkutānas romiplostima devas 1 līdz 10 µg/kg lietošanas ITP pacientiem maksimālais trombocītu skaits pēc 2 līdz 3 nedēļām bija 1,3 līdz 14,9 reizes lielāks par sākotnējo trombocītu skaitu, un atbildes reakcija pacientiem bija dažāda. Lielākai daļai ITP pacientu, kas saņēma 6 romiplostima iknedēļas devas pa 1 vai 3 µg/kg, trombocītu skaits bija robežās no 50 līdz 450 x 10⁹/l. Klīniskajos pētījumos no 271 pacienta, kas saņēma romiplostimu, 55 (20%) bija 65 un vairāk gadu vecumā, un 27 (10%) bija 75 un vairāk gadu vecumā. Ar placebo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā netika konstatētas vispārējas atšķirības drošumā vai efektivitātē gados vecākiem un jaunākiem pacientiem.

Ar placebo kontrolēto pamatpētījumu rezultāti

Romiplostima drošums un efektivitāte tika izvērtēta divos placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija pabeiguši vismaz vienu ārstēšanas kursu un kuri kopumā pārstāvēja šādu ITP pacientu spektru.

Pētījumā S1 (20030212) tika izvērtēti pacienti, kuriem nebija veikta splenektomija un kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas uz ārstēšanu, vai kuri nepanesa iepriekšējās terapijas. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 2,1 gada (robežās no 0,1 līdz 31,6). Pacienti pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija saņēmuši mediāni 3 (robežās no 1 līdz 7) ITP ārstēšanas kursus. Iepriekšējā ārstēšana ietvēra kortikosteroīdus (90% no visiem pacientiem), imūnglobulīnus (76%), rituksimabu (29%), citotoksiskas terapijas (21%), danazolu (11%), un azatioprīnu (5%). Uzsākot dalību pētījumā, pacientiem mediānais trombocītu skaits bija 19 x 10⁹/l.

Pētījumā S2 (20030105) tika izvērtēti pacienti, kuriem bija veikta splenektomija un kuriem turpinājās trombocitopēnija. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 8 (robežās no 0,6 līdz 44,8) gadiem. Papildus splenektomijai pacienti pirms dalības pētījumā uzsākšanas bija saņēmuši mediāni 6 (robežās no 3 līdz 10) ITP ārstēšanas kursus. Iepriekšējā ārstēšana ietvēra kortikosteroīdus (98% no visiem pacientiem), imūnglobulīnus (97%), rituksimabu (71%),

danazolu (37%), citotoksiskas terapijas (68%), un azatioprīnu (24%). Uzsākot dalību pētījumā, pacientiem mediānais trombocītu skaits bija $14 \times 10^9/l$.

Abiem pētījumiem bija līdzīgs dizains. Pacienti (≥ 18 gadus veci) tika randomizēti attiecībā 2:1 romiplostima sākotnējās devas $1 \mu g/kg$ vai placebo saņemšanai. Pacienti ik nedēļu saņēma vienu subkutānu injekciju 24 nedēļas. Devas tika pielāgotas, lai uzturētu trombocītu skaitu (50 līdz $200 \times 10^9/l$). Abos pētījumos efektivitāte tika noteikta pēc to pacientu daļas pieauguma, kam tika panākta ilgstoša trombocītu atbildes reakcija. Mediānā caurmēra nedēļas deva pacientiem ar splenektomiju bija $3 \mu g/kg$ un pacientiem bez splenektomijas – $2 \mu g/kg$.

Ievērojami lielāka pacientu daļa romiplostima pacientu grupā sasniedza ilgstošu trombocītu atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo pacientu grupu abos pētījumos. Ar placebo kontrolētos pētījumos 6 mēnešu ilgā ārstēšanas periodā pēc pirmajām 4 pētījuma nedēļām romiplostims 50% līdz 70% pacientiem uzturēja trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$. Placebo grupā trombocītu atbildes reakcija 6 mēnešu ilgajā ārstēšanas periodā tika panākta 0% līdz 7% pacientu. Galveno efektivitātes mērķa kritēriju kopsavilkums ir sniegts zemāk.

Galveno efektivitātes rezultātu, kas iegūti ar placebo kontrolētos pētījumos, kopsavilkums

	1. pētījums pacienti, kuriem nav veikta splenektomija		2. pētījums pacienti, kuriem ir veikta splenektomija		Kopā 1. un 2. pētījums	
	romiplostims (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacienti (%) ar ilgstošu trombocītu atbildes reakciju^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% TI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-vērtība	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Pacienti (%) ar vispārēju trombocītu atbildes reakciju^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% TI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Vidējais nedēļu skaits ar trombocītu atbildes reakciju^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Pacienti (%), kuriem nepieciešamas glābējterapijas^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% TI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-vērtība	0,001		0,0175		< 0,0001	

	1. pētījums pacienti, kuriem nav veikta splenektomija		2. pētījums pacienti, kuriem ir veikta splenektomija		Kopā 1. un 2. pētījums	
	romiplostims (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostims (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacienti (%) ar ilgstošu trombocītu atbildes reakciju, lietojot nemainīgu devu^c	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% TI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-vērtība	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Ilgstoša trombocītu atbildes reakcija tiek definēta kā iknedēļas trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ sešas reizes vai biežāk no pētījuma 18. līdz 25. nedēļai, visā ārstēšanas laikā nelietojot nekādas glābējterapijas.

^b Vispārēja trombocītu atbildes reakcija tika definēta kā ilgstošas vai īslaicīgas trombocītu atbildes reakcijas sasniegšana. Īslaicīga trombocītu atbildes reakcija tiek definēta kā iknedēļas trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ četras reizes vai vairāk reizes no pētījuma 2. līdz 25. nedēļai, bet bez ilgstošas trombocītu atbildes reakcijas. Pacientam nedrīkst būt iknedēļas atbildes reakcija 8 nedēļas pēc jebkādu glābējzāļu lietošanas.

^c Nedēļu skaits ar trombocītu atbildes reakciju tiek definēts kā nedēļu skaits laikā no 2. līdz 25. nedēļai, kurās trombocītu skaits ir $\geq 50 \times 10^9/l$. Pacientam nedrīkst būt iknedēļas atbildes reakcija 8 nedēļas pēc jebkādu glābējzāļu lietošanas.

^d Glābējterapijas tiek definētas kā jebkādu līdzekļu lietošana, lai palielinātu trombocītu skaitu. Ilgstoša atbildes reakcija netika ņemta vērā pacientiem, kuriem bija nepieciešama glābējzāļu lietošana. Pētījumā atļautās glābējterapijas bija IVIG, trombocītu masas pārliešanas, anti-D imūnglobulīns un kortikosteroīdi.

^e Nemainīga deva tiek definēta kā deva, kas uzturēta $\pm 1 \mu g/kg$ robežās pēdējo 8 ārstēšanas nedēļu laikā.

Pētījumu rezultāti pieaugušiem pacientiem, kuriem ir no jauna atklāta un pastāvīga ITP

Pētījums S3 (20080435) bija vienas grupas atvērts pētījums pieaugušiem pacientiem, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija (trombocītu skaits $\leq 30 \times 10^9/l$) uz pirmās izvēles terapiju. Pētījumā tika iekļauti 75 pacienti ar vecuma mediānu 39 gadi (robežās no 19 līdz 85), un 59% bija sievietes.

Laika mediāna no ITP diagnozes līdz iekļaušanai pētījumā bija 2,2 mēneši (robežās no 0,1 līdz 6,6). 60% (n = 45) pacientu ITP ilgums bija < 3 mēneši un 40% (n = 30) pacientu ITP ilgums bija ≥ 3 mēneši. Trombocītu skaits skrīninga laikā mediāni bija $20 \times 10^9/l$. Iepriekšēja ITP ārstēšana bija ar kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem un anti-D imūnglobulīniem. Pacientiem, kuri jau saņēma medikamentozo ITP ārstēšanu ar pastāvīgu devu pēc shēmas, tika atļauts saņemt šos medikamentus visa pētījuma laikā. Glābējzāļu lietošana (piem., kortikosteroīdi, IVIG, trombocītu pārliešana, anti-D imūnglobulīns, dapsons, danazols un azatioprīns) bija atļauta.

Pacienti saņēma romiplostimu subkutānas injekcijas veidā reizi nedēļā 12 ārstēšanas mēnešu laikā ar individuālu devu pielāgošanu trombocītu skaita uzturēšanai (no $50 \times 10^9/l$ līdz $200 \times 10^9/l$). Pētījuma laikā nedēļas romiplostima devas mediāna bija $3 \mu g/kg$ (25.–75. procentīle: 2–4 $\mu g/kg$).

No 75 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 20080435, 70 (93%) trombocītu atbildes reakcija bija $\geq 50 \times 10^9/l$ 12 ārstēšanas mēnešu laikā. Vidējais mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju 12 ārstēšanas mēnešu laikā bija 9,2 (95% TI: 8,3; 10,1) mēneši; mediāna bija 11 (95% TI: 10; 11) mēneši. Kaplāna-Meijera noteiktā laika mediāna līdz pirmajai trombocītu atbildes reakcijai bija 2,1 nedēļa (95% TI: 1,1; 3,0). Divdesmit četriem (32%) pacientiem bija noturīga remisija bez ārstēšanas, kas definēta kā noturīgs trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ vismaz 6 mēnešus bez romiplostima un jebkādu ITP medikamentu (vienlaicīgu vai glābējzāļu) lietošanas; laika mediāna līdz trombocītu skaita $\geq 50 \times 10^9/l$ saglabāšanai vismaz 6 mēnešus bija 27 nedēļas (robežās no 6 līdz 57).

Efektivitātes integrētajā analizē no 9 ITP pētījumiem (ieskaitot pētījumu S3) tika iekļauti 277 pieauguši pacienti ar ITP ≤ 12 mēnešu ilgumu, kuri saņēma vismaz vienu romiplostima devu. No

277 pacientiem, kuri tika ārstēti ar romiplostimu, 140 pacientiem bija no jauna atklāta ITP (ITP ilgums < 3 mēneši) un 137 pacientiem bija pastāvīga ITP (ITP ilgums no ≥ 3 līdz ≤ 12 mēnešiem). To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, kas definēta kā trombocītu skaita $\geq 50 \times 10^9/l$ sasniegšana vismaz 6 nedēļas ārstēšanas laikā no 18. līdz 25. nedēļai, bija 50% (95% TI: no 41,4% līdz 58,6%) no 140 pacientiem ar no jauna atklātu ITP un 55% (95% TI: no 46,7% līdz 64,0%) no 137 pacientiem ar pastāvīgu ITP. Mediānais (Q1, Q3) laika procentuālais īpatsvars līdz trombocītu atbildes reakcijai $\geq 50 \times 10^9/l$ bija attiecīgi 100,0% (70,3%; 100,0%) pacientiem ar no jauna atklātu ITP un 93,5% (72,2%; 100,0%) pacientiem ar pastāvīgu ITP. Tāpat to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija nepieciešamas glābējzāles, bija 47,4% pacienti ar no jauna atklātu ITP un 44,9% pacienti ar pastāvīgu ITP.

Pētījumu rezultāti salīdzinājumā ar standarta aprūpi (standard of care; SOC) pacientiem, kuriem nebija veikta splenektomija

Pētījums S4 (20060131) bija atklāts, randomizēts, 52 nedēļas ilgs pētījums pētāmajām personām, kas saņēma romiplostimu vai medicīnisku standarta aprūpes (SOC) ārstēšanu. Dalības pētījumā uzsākšanas brīdī pacientiem ITP diagnoze bija noteikta pirms mediāni 2 (robežās no 0,01 līdz 44,2) gadiem. Šajā pētījumā tika vērtēti ITP pacienti, kuriem nebija veikta splenektomija un trombocītu skaits bija $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostims subkutānas (SC) injekcijas veidā reizi nedēļā tika ievadīts 157 pētāmajām personām, sākot ar devu 3 $\mu g/kg$, un devu pētījuma laikā pielāgoja 1-10 $\mu g/kg$ diapazonā, lai uzturētu trombocītu skaitu robežās no 50 līdz $200 \times 10^9/l$; SOC ārstēšanu saskaņā ar ārstniecības iestādes praksi vai terapeitiskām vadlīnijām saņēma 77 pētāmās personas.

Splenektomijas vispārējā sastopamība bija 8,9% (14 no 157 pētāmajām personām) romiplostima grupā salīdzinājumā ar 36,4% (28 no 77 pētāmajām personām) SOC grupā; izredžu attiecība (romiplostims salīdzinājumā ar SOC) 0,17 (95% TI: 0,08; 0,35).

Neveiksmīgas ārstēšanas vispārējā sastopamība bija 11,5% (18 no 157 pētāmajām personām) romiplostima grupā salīdzinājumā ar 29,9% (23 no 77 pētāmajām personām) SOC grupā; izredžu attiecība (romiplostims salīdzinājumā ar SOC) 0,31 (95% TI: 0,15; 0,61).

No 157 pētāmajām personām, kuras pēc randomizācijas bija romiplostima grupā, trīs pētāmās personas nesaņēma romiplostimu. 154 pētāmajām personām, kuras saņēma romiplostimu, kopējais vidējais romiplostima iedarbības laiks bija 52,0 nedēļas un svārstījās robežās no 2 līdz 53 nedēļām. Visbiežāk lietotā nedēļas deva bija 3-5 $\mu g/kg$ (attiecīgi 25.-75. procentīle; mediāni 3 $\mu g/kg$).

No 77 pētāmajām personām, kuras pēc randomizācijas bija SOC grupā, divas nesaņēma nekāda veida SOC. 75 pētāmajām personām, kuras saņēma vismaz vienu SOC devu, kopējais mediānais SOC iedarbības laiks bija 51 nedēļa un svārstījās robežās no 0,4 līdz 52 nedēļām.

Atļauto vienlaicīgo ITP zāļu lietošanas samazināšana

Abos placebo kontrolētajos, dubultmaskētajos pētījumos pacientiem, kuri jau lietoja ITP zāles saskaņā ar nemainīgu devu lietošanas shēmu, tika atļauts to lietošanu turpināt visā pētījuma laikā (kortikosteroīdi, danazols un/vai azatioprīns). Divdesmit viens pacients, kam nebija veikta splenektomija, un 18 pacienti, kuriem bija veikta splenektomija, pētījuma sākumā saņēma pētījuma zāles ITP ārstēšanai (galvenokārt kortikosteroīdus). Visiem (100%) pacientiem, kuriem bija veikta splenektomija un kuri saņēma romiplostimu, līdz ārstēšanas perioda beigām bija iespējams samazināt devu par vairāk nekā 25% vai pārtraukt vienlaicīgas ITP zāļu terapijas (salīdzinot ar 17% pacientu placebo grupā). Septiņdesmit trīs procentiem pacientu, kuriem nebija veikta splenektomija un kuri saņēma romiplostimu, līdz pētījuma beigām bija iespējams samazināt devu par vairāk nekā 25% vai pārtraukt vienlaicīgo ITP ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu (salīdzinot ar 50% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asiņošanas gadījumi

Visā ITP klīniskās izpētes programmā tika konstatēta apgriezti proporcionāla attiecība starp asiņošanas gadījumiem un trombocītu skaitu. Visi klīniski nozīmīgie (≥ 3 . pakāpes) asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījumi radās, trombocītu skaitam esot $< 50 \times 10^9/l$. Starp ar romiplostimu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas statistiski nozīmīgas asiņošanas gadījumu vispārējās sastopamības atšķirības.

Divos ar placebo kontrolētajos pētījumos tika ziņots par 9 pacientiem, kuru asiņošanas gadījumi tika novērtēti kā nopietni (5 [6,0%] romiplostima, 4 [9,8%] placebo grupā; iespējamību attiecība [romiplostims/placebo] = 0,59; 95% TI = (0,15; 2,31)). Par 2. vai augstākas pakāpes asiņošanas gadījumiem ziņoja 15% ar romiplostimu ārstētu pacientu un 34% ar placebo ārstētu pacientu (izredžu attiecība; [romiplostims/placebo] = 0,35; 95% TI = (0,14; 0,85)).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt datus par bērniem < 1 gada vecumā.

Romiplostima drošums un efektivitāte tika novērtēta divos placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos. Pētījums S5 (20080279) bija 3. fāzes pētījums ar 24 romiplostima ārstēšanas nedēļām, un pētījums S6 (20060195) bija 1./2. fāzes pētījums ar 12 romiplostima ārstēšanas nedēļām (līdz 16 nedēļām piemērotiem respondentiem, kas iesaistījās 4 nedēļu farmakokinētikas izvērtēšanas periodā).

Abos pētījumos tika iesaistīti pediātriskie pacienti (vecumā no ≥ 1 gada līdz < 18 gadiem) ar trombocitopēniju (abos pētījumos definēta kā vidējais no 2 trombocītu skaita $\leq 30 \times 10^9/l$, bet ne $> 35 \times 10^9/l$) neatkarīgi no splenektomijas statusa.

Pētījumā S5 62 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu romiplostimu ($n = 42$) vai placebo ($n = 20$), un stratificēti 1 no 3 vecuma kohortām. Sākotnējā romiplostima deva $1 \mu g/kg$ un devas tika pielāgotas, lai uzturētu (50 līdz $200 \times 10^9/l$) trombocītu skaitu. Visbiežāk lietotā nedēļas deva bija $3-10 \mu g/kg$, un maksimālā atļautā deva pētījumā bija $10 \mu g/kg$. Pacienti ik nedēļu saņēma vienu subkutānu injekciju 24 nedēļas. No 62 pētījuma pacientiem 48 pacientiem bija ITP > 12 mēnešiem (32 pacienti saņēma romiplostimu, un 16 pacienti saņēma placebo).

Primārais mērķa kritērijs bija ilgstošas atbildes reakcijas sastopamība, kas definēta kā vismaz 6 nedēļu trombocītu skaita $\geq 50 \times 10^9/l$ sasniegšana ārstēšanas laikā no 18. līdz 25. nedēļai. Kopumā primāro mērķa kritēriju sasniegšana ievērojami lielāks pacientu īpatsvars romiplostima grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā ($p = 0,0018$). Kopumā 22 pacientiem (52%) romiplostima grupā bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, salīdzinot ar 2 pacientiem (10%) placebo grupā: ≥ 1 līdz < 6 gadiem 38% salīdzinājumā ar 25%; ≥ 6 līdz < 12 gadiem 56% salīdzinājumā ar 11%; ≥ 12 līdz < 18 gadiem 56% salīdzinājumā ar 0.

Pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešu laikā ilgstošas atbildes reakcijas sastopamība romiplostima grupā arī bija ievērojami lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu ($p = 0,0022$). Kopumā 17 pacientiem (53,1%) romiplostima grupā bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija, salīdzinot ar 1 pacientu (6,3%) placebo grupā: ≥ 1 līdz < 6 gadiem 28,6% salīdzinājumā ar 25%; ≥ 6 līdz < 12 gadiem 63,6% salīdzinājumā ar 0%; ≥ 12 līdz < 18 gadiem 57,1% salīdzinājumā ar 0%.

Kombinētā asiņošanas epizode tika definēta kā klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumi vai glābējzāļu lietošana, lai novērstu klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumu no 2. līdz 25. nedēļai ārstēšanas laikā. Klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījums pēc vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) 3.0 versijas tika definēts kā ≥ 2 . pakāpes asiņošanas gadījums. Kombinēto asiņošanas epizožu vidējais (SD) skaits romiplostima grupā bija 1,9 (4,2) un placebo grupā 4,0 (6,9) ar mediāno asiņošanas gadījumu skaitu (Q1, Q3) no 0,0 (0; 2) romiplostima grupā un 0,5 (0; 4,5) placebo grupā. Pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešu ilgumā vidējais (SD) kombinēto asiņošanas epizožu skaits romiplostima grupā bija 2,1 (4,7) un

placebo grupā 4,2 (7,5) ar mediāno (Q1, Q3) asiņošanas gadījumu skaitu no 0,0 (0; 2) romiplostima grupā un 0,0 (0; 4) placebo grupā. Tā kā glābējzāļu lietošanas sastopamības statistiskā testēšana bija nenozīmīga, kombinēto asiņošanas epizožu mērķa kritēriju skaita statistiskā pārbaude netika veikta.

Pētījumā S6 22 pacienti tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu romiplostimu ($n = 17$) vai placebo ($n = 5$). Devas palielināja ar 2 $\mu\text{g/kg}$ soli ik pēc 2 nedēļām, un trombocītu mērķa skaits bija $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Ārstēšana ar romiplostimu statistiski nozīmīgi palielināja trombocītu atbildes reakcijas sastopamību, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0008$). No pētījuma 22 pacientiem 17 pacientiem bija $\text{ITP} > 12$ mēnešus (14 pacienti saņēma romiplostimu, un 3 pacienti saņēma placebo). Ārstēšana ar romiplostimu statistiski nozīmīgi palielināja trombocītu atbildes reakcijas sastopamību, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0147$).

Pediatriem pacientiem, kuriem iepriekš tika pabeigts romiplostima pētījums (ieskaitot pētījumu S5), tika atļauts iesaistīties pētījumā S7 (20090340), kas bija atklāts pagarinājuma pētījums ilgstošas romiplostima dozēšanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai trombocitopēniskiem pediatriem pacientiem ar ITP .

Šajā pētījumā tika iesaistīti kopumā 66 pacienti, ieskaitot 54 pacientus (82%), kas bija pabeiguši pētījumu S5. No tiem 65 pacienti (98,5%) saņēma vismaz 1 romiplostima devu. Mediānais (Q1, Q3) ārstēšanas ilgums bija 135,0 nedēļas (95,0 nedēļas, 184,0 nedēļas). Mediānā (Q1, Q3) vidējā nedēļas deva bija 4,82 $\mu\text{g/kg}$ (1,88 $\mu\text{g/kg}$, 8,79 $\mu\text{g/kg}$). Ārstēšanas laikā pacientu visbiežāk saņemto devu mediāna (Q1, Q3) bija 5,0 $\mu\text{g/kg}$ (1,0 $\mu\text{g/kg}$, 10,0 $\mu\text{g/kg}$). No 66 pētījumā iesaistītajiem pacientiem 63 pacientiem bija $\text{ITP} > 12$ mēnešus. Visi 63 pacienti saņēma vismaz 1 romiplostima devu. Mediānais (Q1, Q3) ārstēšanas ilgums bija 138,0 nedēļas (91,1 nedēļas, 186,0 nedēļas). Mediānā (Q1, Q3) vidējā nedēļas deva bija 4,82 $\mu\text{g/kg}$ (1,88 $\mu\text{g/kg}$, 8,79 $\mu\text{g/kg}$). Ārstēšanas laikā pacientu visbiežāk saņemto devu mediāna (Q1, Q3) bija 5,0 $\mu\text{g/kg}$ (1,0 $\mu\text{g/kg}$, 10,0 $\mu\text{g/kg}$).

Visā pētījuma laikā kopējā trombocītu atbildes reakcijas sastopamība (1 vai lielāks trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ bez glābējzālēm) bija 93,8% ($n = 61$) un bija līdzīga visās vecuma grupās. Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju bija 30,0 mēneši (13,0 mēneši, 43,0 mēneši) un pētījuma laika mediāna (Q1, Q3) bija 34,0 mēneši (24,0 mēneši, 46,0 mēneši). Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju bija 93,33% (67,57%, 100,00%) un bija līdzīgs visās vecuma grupās.

Pacientiem ar $\text{ITP} > 12$ mēnešiem kopējā trombocītu atbildes reakcija bija 93,7% ($n = 59$) un bija līdzīga visās vecuma grupās. Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu skaits ar trombocītu atbildes reakciju bija 30,0 mēneši (13,0 mēneši, 43,0 mēneši), un mediānais (Q1, Q3) pētījuma ilgums bija 35,0 mēneši (23,0 mēneši, 47,0 mēneši). Visiem pacientiem mediānais (Q1, Q3) mēnešu procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju bija 93,33% (67,57%, 100,00%) un bija līdzīgs visās vecuma grupās.

Pētījuma laikā vienlaicīgu ITP terapiju lietoja 31 pacientam (47,7%), ieskaitot 23 pacientus (35,4%), kuri lietoja glābējzāles, un 5 pacientus (7,7%), kuri sākotnēji bija vienlaicīgi lietojuši ITP zāles. Vienlaicīgi ITP zāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 30,8% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 20,0\%$ (no 13. līdz 240. nedēļai) un tad 0% no 240. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Pacientu apakšgrupā ar $\text{ITP} > 12$ mēnešiem pētījuma laikā vienlaicīgu ITP terapiju lietoja 29 pacientiem (46,0%), ieskaitot 21 pacientu (33,3%), kuri lietoja glābējzāles, un 5 pacientus (7,9%), kuri sākotnēji vienlaicīgi bija lietojuši ITP zāles. Vienlaicīgi ITP zāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 31,7% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 20,0\%$ (no 13. līdz 240. nedēļai) un tad 0% no 240. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Glābējzāles lietojošu pacientu pārsvars uzrādīja tendenci samazināties pētījuma gaitā: no 24,6% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz $< 13,0\%$ (no 13. līdz 216. nedēļai), tad 0% pēc 216. nedēļas līdz pētījuma beigām. Pētījuma gaitā līdzīgs samazinājums glābējzāles lietojošu pacientu pārsvaram tika novērots

pacientu apakšgrupā ar ITP > 12 mēnešiem: no 25,4% (no 1. līdz 12. nedēļai) līdz ≤ 13,1% (no 13. līdz 216. nedēļai), tad 0% pēc 216. nedēļas līdz pētījuma beigām.

Pētījums S8 (20101221) bija 3. fāzes ilgtermiņa, vienas grupas, atklāts, vairāku centru pētījums, kurā piedalījās 203 pediatrikie pacienti, kuriem ITP diagnoze bija noteikta vismaz 6 mēnešu laikā un kuri iepriekš saņēma vismaz vienu ITP ārstēšanu (bet ne ar romiplostimu) vai bija nepiemēroti citai ITP ārstēšanai. Romiplostims tika ievadīts subkutānas injekcijas veidā katru nedēļu ar sākotnējo devu 1 µg/kg, katru nedēļu paaugstinot devu, līdz sasniegta maksimālā deva 10 µg/kg, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu no $50 \times 10^9/l$ līdz $200 \times 10^9/l$. Pacientu vecuma mediāna bija 10 gadi (robežās no 1 līdz 17 gadiem), un ārstēšanas ilguma mediāna bija 155,9 (robežās no 8,0 līdz 163,0) nedēļas.

Vidējais (SD) un mediānais laika procentuālais īpatsvars ar trombocītu atbildes reakciju (trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$) pirmajos 6 mēnešos pēc romiplostima lietošanas uzsākšanas bez glābējzālēm pēdējo 4 nedēļu laikā bija attiecīgi 50,57% (37,01) un 50,0%. Sešdesmit (29,6%) pacienti saņēma glābējzāles. Glābējzāles (piem., kortikosteroīdi, trombocītu pārliešana, IVIG, azatioprīns, anti-D imūnglobulīns un danazols) bija atļautas.

Pētījumā S8 tika novērtētas arī kaulu smadzenes uz retikulīna un kolagēna veidošanos, kā arī uz patoloģijām pediatriiskajā populācijā ar ITP, kuri saņem ārstēšanu ar romiplostimu. Retikulīna un kolagēna noteikšanai tika lietota modificēta Bauermeistera skala, bet kaulu smadzeņu patoloģiju noteikšanai tika lietota citoģenētika un fluorescences *in situ* hibridizācija (FISH). Pamatojoties uz kohortu sadalījumu laikā, kad pacienti tika iekļauti pētījumā, viņiem kaulu smadzenēs tika noteikts retikulīns un kolagēns 1. gadā (1. kohorta) vai 2. gadā (2. kohorta) salīdzinājumā ar sākotnējiem kaulu smadzeņu rādītājiem pētījuma sākumā. No 79 pacientiem, kuri tika iekļauti 2 kohortās, 27 no 30 (90%) pacientiem 1. kohortā un 36 no 49 (73,5%) pacientiem 2. kohortā bija novērtējamas kaulu smadzeņu biopsijas. Paaugstināta retikulīna šķiedru veidošanās tika novērota 18,5% (5 no 27) pacientiem 1. kohortā un 47,2% (17 no 36) pacientiem 2. kohortā. Nevienam pacientam nevienā kohortā nebija attīstījusies kolagēna fibroze vai kaulu smadzeņu patoloģijas, kas neatbilstu ITP pamatdiagnozei.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Romiplostima farmakokinētika ietvēra mērķa afinitāti, kas galvenokārt medītēta ar TPO receptoriem uz trombocītu un citu trombopoētiskas izcelsmes šūnu, tādu kā megakariocītu, virsmas.

Uzsūkšanās

Ievadot 3 līdz 15 µg/kg romiplostima zemādā, maksimālie romiplostima līmeņi serumā ITP pacientiem tika sasniegti pēc 7-50 stundām (mediāni 14 stundām). Koncentrācija serumā pacientiem atšķīrās, un tā nekorelēja ar ievadītās devas lielumu. Romiplostima koncentrācija serumā ir apgriezti proporcionāla trombocītu skaitam.

Izkliede

Veseliem brīvprātīgajiem romiplostima izklijes tilpums pēc romiplostima intravenozas ievadīšanas samazinājās nelineāri no 122, 78,8; līdz 48,2 ml/kg attiecīgi intravenozām devām 0,3; 1,0 un 10 µg/kg. Šī izklijes tilpuma nelineāra samazināšanās atbilst (megakariocītu un trombocītu) romiplostima mērķa mediētai afinitātei, kuru var piesātināt, lietojot lielākas devas.

Eliminācija

Romiplostima eliminācijas pusperiods ITP pacientiem bija robežās no 1 līdz 34 dienām (mediāni 3,5 dienas).

Romiplostima izvadīšana no seruma daļēji ir atkarīga no TPO receptoriem uz trombocītu virsmas. Pēc ievadītās devas pacientiem ar lielu trombocītu skaitu novēro mazāku koncentrāciju serumā, un otrādi. Citā ITP klīniskā pētījumā, lietojot 6 romiplostima iknedēļas devas (3 µg/kg), koncentrācijas serumā palielināšanās netika novērota.

Īpašas populācijas

Romiplostima farmakokinētika pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Vecumam, ķermeņa svaram un dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz romiplostima farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vairāku romiplostima devu toksicitātes pētījumi tika veikti 4 nedēļas, izmantojot žurkas, un līdz 6 mēnešiem, izmantojot pērtiķus. Kopumā šo pētījumu laikā novērotā ietekme bija saistīta ar romiplostima trombopoētisko aktivitāti un bija līdzīga neatkarīgi no pētījuma ilguma. Reakcijas ievadīšanas vietā arī bija saistītas ar romiplostima lietošanu. Žurku kaulu smadzenēs tika novērota mielofibroze visos pārbaudītajos devu līmeņos. Šajos pētījumos dzīvniekiem mielofibroze netika novērota pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda kopš ārstēšanas beigām, kas liecina par atgriezeniskumu.

Vienu mēnesi ilgos toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem tika novērota neliela sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, hematokrīta un hemoglobīna pazemināšanās. Bija arī stimulējoša ietekme uz leukocītu veidošanos, jo mēreni palielinājās neitrofilo leukocītu, limfocītu, monocītu un eozinofilo leukocītu daudzums perifērajās asinīs. Ilgākā hroniskas lietošanas pētījumā pērtiķiem, lietojot romiplostimu 6 mēnešus, nebija ietekmes uz eritroīdajām un leukocītiskajām šūnu līnijām, ja romiplostima lietošanas biežumu samazināja no trim reizēm nedēļā uz vienu reizi nedēļā. Turklāt 3. fāzes pamatpētījumos romiplostims neietekmēja sarkano asins šūnu un balto asins šūnu līnijas (salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo).

Ilgstoši lietojot, sakarā ar neitralizējošo antivielu veidošanos romiplostima farmakodinamiskā iedarbība žurkām bieži samazinājās. Toksikokinētiskie pētījumi neuzrādīja antivielu ar nosakāmu koncentrāciju mijiedarbību. Kaut arī pētījumos dzīvniekiem tika pārbaudītas lielas devas, atšķirību dēļ starp laboratoriskajām sugām un cilvēkiem attiecībā uz romiplostima farmakodinamisko efektu jutīgumu un neitralizējošo antivielu ietekmi, drošuma robežas nevar ticami izvērtēt.

Kancerogenitāte

Romiplostima kancerogēnais potenciāls nav novērtēts. Tāpēc romiplostima kancerogēnais potenciāls cilvēkiem nav zināms.

Reproduktīvā toksikoloģija

Visos augļa attīstības pētījumos tika konstatēta neitralizējošo antivielu veidošanās, kas var nomākt romiplostima iedarbību. Embrionālos/augļa attīstības pētījumos, izmantojot peles un žurkas, mātišu ķermeņa svara samazināšanās tika konstatēta tikai pelēm. Pelēm tika pierādīta pēcimplantācijas augļa bojāejas biežuma palielināšanās. Prenatālās un pēcnatālās attīstības pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, tika konstatēta grūsnības perioda pagarināšanās un neliela perinatāla mazuļu mirstības sastopamības palielināšanās. Ir zināms, ka romiplostims šķērso placentāro barjeru žurkām un var no mātes nonākt auglī, un stimulēt trombocītu veidošanos auglī. Romiplostima ietekme uz žurku fertilitāti netika novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Saharoze
L-histidīns
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Polisorbāts 20

Šķīdinātājs:
ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc sagatavošanas: pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā, un 24 stundas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas un uzglabājot oriģinālā flakonā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 25°C temperatūrā vai 24 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst izņemt no ledusskapja un oriģinālā iepakojumā 30 dienas uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris:

5 ml vienas devas flakons (I klases caurspīdīgs stikls) ar aizbāzni (hlorbutilkaučuks), aizsargapvalku (alumīnijs) un noņemamu vāciņu (polipropilēns).

Šķīdinātājs:

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Pilnšļirce (I klases caurspīdīgs stikls ar brombutilkaučuka virzuli), kurā ir 0,72 ml ūdens injekcijām izšķīdināšanai.

Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Pilnšļirce (I klases caurspīdīgs stikls ar brombutilkaučuka virzuli), kurā ir 1,2 ml ūdens injekcijām izšķīdināšanai.

Iepakojuma lielums

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate ir pieejams iepakojumā pa 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas sastāv no 4 iepakojumiem.

Katra iepakojuma saturs:

1 flakons ar 250 mikrogramiem romiplostima,

1 pilnšļirce ar 0,72 ml ūdens injekcijām izšķīdināšanai,

1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,

1 sterils flakona adapteris,

1 sterila 1 ml šļirce ar *Luer lock*,

1 sterila drošības adata,

4 spirtā samitrinātas salvetes.

Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate ir pieejams iepakojumā pa 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas sastāv no 4 iepakojumiem.

Katra iepakojuma saturs:

- 1 flakons ar 500 mikrogramiem romiplostima,
- 1 pilnšļirce ar 1,2 ml ūdens injekcijām izšķīdināšanai,
- 1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,
- 1 sterils flakona adapteris,
- 1 sterila 1 ml šļirce ar *Luer lock*,
- 1 sterila drošības adata,
- 4 spirtā samitrinātas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nplate ir sterila, bet konservantus nesaturošas zāles, kas paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Nplate ir jāsagatavo saskaņā ar labu aseptikas praksi.

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 0,72 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 0,5 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

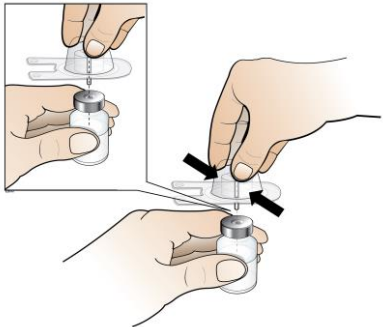
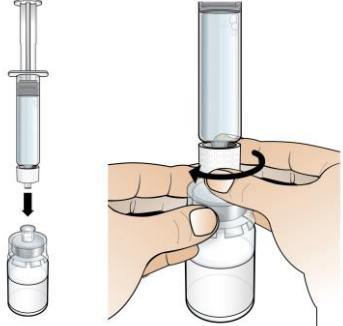
Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 1,2 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 1 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

Flakona saturs:

Nplate vienreizējas lietošanas flakons	Kopējais romiplostima saturs flakonā		Sterilā ūdens injekcijām tilpums		Gatavās zāles un tilpums	Gala koncentrācija
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg/0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg/1,00 ml	500 µg/ml

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 25°C temperatūrā vai 24 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

1. Noņemiet plastmasas vāciņu no Nplate pulvera flakona un ar komplektācijā esošo spirtā samitrināto salveti notīriet gumijas aizbāzni.	
2. Noņemot papīra pamatni un turot flakona adapteri tā iepakojumā, pievienojiet flakona adapteri Nplate flakonam. Turot flakonu vertikāli uz pamatnes, uzspiediet flakona adapteri uz flakona centra, līdz tas turas stingri. Piezīme: lai novērstu zāļu piesārņojumu, neaiztieciet flakona adaptera spici vai Luera vītņoto savienojumu.	
3. Noņemiet un izmetiet flakona adaptera iepakojumu.	
4. Pilnšļircei ar ūdeni injekcijām pievienojiet virzuļa kātiņu, uzskrūvējot virzuļa kātiņu šļirces virzulim pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz sajūtat vieglu pretestību.	
5. Turot pilnšļirci ar ūdeni injekcijām vienā rokā, ar otru roku nolieciet uz leju baltā plastmasas uzgaļa galu. Tādējādi tiks pārlauzta baltā plastmasas uzgaļa plomba. Tiklīdz plomba ir pārlauzta, novelciet uzgali, lai atdalītu pelēko gumijas uzgali no caurspīdīgā plastmasas gala uz šļirces.	
6. Turot flakonu vertikāli uz pamatnes, pievienojiet pilnšļirci ar ūdeni injekcijām pie flakona adaptera: ar vienu roku turiet flakona adapteri aiz ārmalas, bet ar otru roku pulksteņrādītāja kustības virzienā uzskrūvējiet šļirces galu adapterim līdz brīdim, kad sajūtat nelielu pretestību.	
7. <u>Loti lēnām un uzmanīgi ievadiet visu ūdeni</u> flakonā ar pulveri. Ūdenim uz pulvera ir jāizplūst lēnām. UZMANĪGI pasvārstiet flakonu, līdz viss pulveris ir izšķīdis un šķidrums flakonā ir dzidrs un bezkrāsains. <u>Nekratiet flakonu</u> Piezīme: No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Ja izšķīdinātās zāles netiek izlietotas uzreiz, nedrīkst atvienot šļirci no flakona adaptera, lai saglabātu mikrobioloģisko tīrību.	 Piezīme: pulveris pilnībā izšķīst līdz 2 minūšu laikā.

Pirms turpināt:

Vizuāli **pārbaudiet**, vai pagatavotajā šķīdumā nav sīku daļiņu un/vai krāsas izmaiņu. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, un to nedrīkst ievadīt, ja redzamas sīkas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas.

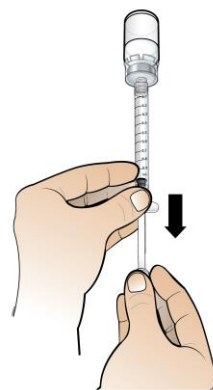
Pirms šļirces atvienošanas **pārliecinieties**, vai pulveris ir pilnībā izšķīdis.

8. Atvienojiet tukšo pilnšļirci no flakona adaptera.

9. **Izņemiet no iepakojuma 1 ml ievadišanas šļirci.**
Pievienojiet 1 ml šļirci flakona adapterim ar sagatavoto šķīdumu, uzskrūvējot šļirces galu flakona adapterim līdz brīdim, kad sajūtat nelielu pretestību.

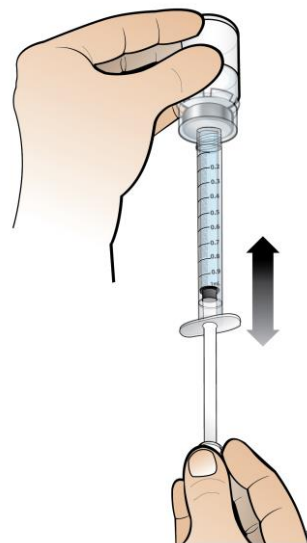
10. **Apgriežiet flakonu ar pievienoto šļirci otrādi**, lai flakons ar izšķīdinātajām zālēm atrastos virs šļirces.
Ievelciet visu zāļu šķīdumu ievadišanas šļircē.

Sekojiet, lai virzulis paliktu šļircē.



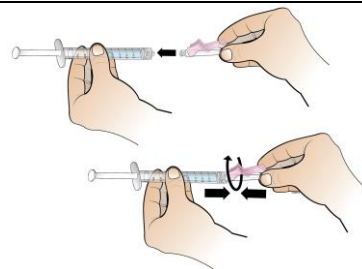
11. **Pārliecinieties**, vai ievadišanas šļircē ir **pareizais šķīduma daudzums**, kas nepieciešams pacientam ievadāmajai devai, un nepieciešamības gadījumā lieko šķīdumu iešļirciniet atpakaļ flakonā.

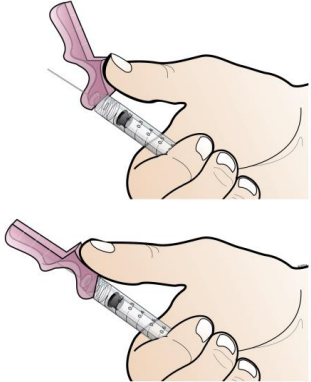
Piezīme: izvadiet visus gaisa pūslīšus no šļirces, lai nodrošinātu precīzu šķīduma daudzumu šļircē.



12. **Noskrūvējiet ievadišanas šļirci no flakona adaptera.**

Pievienojiet drošības adatu piepildītajai ievadišanas šļircei, **pulksteņrādītāja kustības virzienā** uzskrūvējot adatu uz Luera vītņotā uzgaļa.



13. Sagatavojiet injekcijas vietu, lietojot jaunu, spirtā samitrinātu salveti. Atvelciet atpakaļ sārto aizsargapvalku virzienā uz šļirci un prom no adatas. Noņemiet no sagatavotās adatas caurspīdīgo adatas aizsargu, turot šļirci vienā rokā un ar otru roku uzmanīgi novelkot aizsargu nost taisnā virzienā.	
14. Veiciet subkutānu injekciju, ievērojot vietējās instrukcijas un labu aseptikas tehniku.	
15. Pēc injekcijas aktivējiet sārto aizsargapvalku, ar to pašu roku spiežot apvalku uz priekšu līdz brīdim, kad izdzirdat un/vai sajūtat klikšķi/noslēgšanos.	
16. Nekavējoties izmetiet šļirci un adatu asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.	

Zāļu uzglabāšanas nosacījumus pēc to sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/497/005
EU/1/08/497/006
EU/1/08/497/007
EU/1/08/497/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 4. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
ASV

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
ASV

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Īrija

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jāvienojas ar valsts kompetentajām institūcijām par šādām izglītojošo līdzekļu detaļām un jāievieš šāda programma valstī.

Devu noteikšanas kalkulators

- Romiplostima parakstīšanā iesaistītie ārsti tiek nodrošināti ar devu noteikšanas kalkulatoru, lai vienkāršotu pareizās devas aprēķināšanu un kā vadlīnijas pareizai zāļu sagatavošanai, atšķaidīšanai (ja nepieciešams) un lietošanas procedūrām.

Apmācības komplekts zāļu ievadīšanai mājas apstākļos (*HAT – Home Administration Training*)

- Ārsti, kuri izrāda interesi par pašinjekciju uzsākšanu noteiktiem pacientiem, tiek nodrošināti ar *HAT* komplektu šiem pacientiem. *HAT* komplekts ietver materiālus veselības aprūpes speciālistiem (*HCPs – Health Care Professionals*) par pacientu atlasī un par pacientu apmācību veikt sev romiplostima injekciju, kā arī materiālus pacientiem, lai palīdzētu viņiem zāļu sagatavošanas un pareizas romiplostima pašinjekcijas devas ievadīšanas procesā.
- Tā kā Nplate pašinjekcija nav ieteicama pediatriem pacientiem, *HAT* iepakojums ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem, nevis pediatriem pacientiem.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 125 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 0,25 ml lietošanai gatava šķīduma satur 125 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālsskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons.

4 flakoni.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 125 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nplate 125 µg pulveris injekcijām
romiplostim
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

125 µg

6. CITA

Amgen Europe B.V.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 250 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālsskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons.

4 flakonī.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 250 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nplate 250 µg pulveris injekcijām
romiplostim
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

250 µg

6. CITA

Amgen Europe B.V.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 500 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sāļsskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons.

4 flakoni.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 500 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nplate 500 µg pulveris injekcijām
romiplostim
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

500 µg

6. CITA

Amgen Europe B.V.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SAGATAVOŠANAS IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 250 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

1 iepakojuma saturs:

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,

1 pilnšļirce ar 0,72 ml ūdens injekcijām,

1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,

1 sterils flakona adapteris,

1 sterila 1 ml *Luer lock* šļirce,

1 sterila drošības adata,

4 spirtā samitrinātas salvetes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/006 – 1 iepakojums

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 250 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SAGATAVOŠANAS IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 250 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 iepakojuma saturs:

Vairāku kastīšu iepakojums: satur 4 iepakojumus.

Katra iepakojuma saturs:

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,
1 pilnšļirce ar 0,72 ml ūdens injekcijām,
1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,
1 sterils flakona adapteris,
1 sterila 1 ml *Luer lock* šļirce,
1 sterila drošības adata,
4 spirtā samitrinātas salvetes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/005 – 1 iepakojums

EU/1/08/497/006 – 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 250 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME ŪDENIM INJEKCIJĀM
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nplate šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,72 ml

6. CITA

250 µg komplektam

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SAGATAVOŠANAS IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMA KASTĪTE BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 500 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

1 iepakojuma saturs:

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,

1 pilnšļirce ar 1,2 ml ūdens injekcijām,

1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,

1 sterils flakona adapteris,

1 sterila 1 ml *Luer lock* šļirce,

1 sterila drošības adata,

4 spirtā samitrinātas salvetes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/008 – 1 iepakojums

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 500 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SAGATAVOŠANAS IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostim

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Flakons satur 500 mikrogramus romiplostima. Pēc sagatavošanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 iepakojuma saturs:

Vairāku kastīšu iepakojums: satur 4 iepakojumus.

Katra iepakojuma saturs:

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,
1 pilnšļirce ar 1,2 ml ūdens injekcijām,
1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,
1 sterils flakona adapteris,
1 sterila 1 ml *Luer lock* šļirce,
1 sterila drošības adata,
4 spirtā samitrinātas salvetes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas: 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā vai ledusskapī (2°C – 8°C), uzglabājot oriģinālā flakonā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/08/497/007 – 1 iepakojums

EU/1/08/497/008 – 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nplate 500 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME ŪDENIM INJEKCIJĀM
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nplate šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1,2 ml

6. CITA

500 µg komplektam

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
romiplostims (romiplostim)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nplate un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nplate lietošanas
3. Kā lietot Nplate
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nplate
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nplate un kādam nolūkam to lieto

Nplate aktīvā viela ir romiplostims, kas ir proteīns, kuru lieto samazināta trombocītu skaita ārstēšanai pacientiem ar primāru imūnu trombocitopēniju (saīsinājumā ITP). ITP ir slimība, kurā Jūsu organisma imūnsistēma iznīcina savus trombocītus. Trombocīti ir asins šūnas, kuras palīdz apturēt asiņošanu no brūcēm un veidot asins recekļus. Ļoti mazs trombocītu skaits var izraisīt asinsizplūdumus un nopietnu asiņošanu.

Nplate lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar ITP, kuriem ķirurģiski ir vai nav izņemta liesa un kuri ir iepriekš ārstēti ar kortikosteroīdiem vai imūnglobulīniem, taču šī ārstēšana ir izrādījusies neiedarbīga. Nplate arī lieto, lai ārstētu bērnus no 1 gada vecuma, kuriem hroniskas ITP dēļ ķirurģiski ir vai nav izņemta liesa un kuri ir iepriekš ārstēti ar kortikosteroīdiem vai imūnglobulīniem, taču šī ārstēšana ir izrādījusies neiedarbīga.

Nplate darbojas, stimulējot kaulu smadzenes (kaula daļa, kurā veidojas asins šūnas) producēt vairāk trombocītu. Tam jāpasargā no ITP izraisītas asinsizplūdumu veidošanās un asiņošanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Nplate lietošanas

Nelietojiet Nplate šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret romiplostimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām zālēm, kuras ražo ar DNS tehnoloģiju, izmantojot mikroorganismu *Escherichia coli* (*E. coli*).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ja Jūs pārtraucat lietot Nplate, atkārtoti iespējams mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija). Ja Jūs pārtrauksiet lietot Nplate, būs jākontrolē Jūsu trombocītu skaits, un Jūsu ārsts ar Jums pārrunās atbilstošus piesardzības pasākumus.

- Ja Jums ir trombu (asins recekļu) veidošanās risks vai trombu veidošanās ir izplatīta Jūsu ģimenē. Trombu veidošanās risks var būt paaugstināts arī tad, ja:
 - Jums ir aknu darbības traucējumi;
 - Jūs esat gados vecāks (≥ 65 gadi) cilvēks;
 - Jums ir noteikts gultas režīms;
 - Jums ir vēzis;
 - Jūs lietojat kontracepcijas tabletes vai hormonu aizstājterapiju;
 - Jums nesen bijusi operācija vai trauma;
 - Jums ir aptaukošanās (liekais svars);
 - Jūs smēķējat.

Pirms Nplate lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir ļoti liels trombocītu skaits asinīs, tas var paaugstināt trombu veidošanās risku. Jūsu ārsts pielāgos Nplate devu, lai nodrošinātu, ka trombocītu skaits nekļūst pārāk liels.

Izmaiņas kaulu smadzenēs (palielināts retikulīna daudzums un iespējama kaulu smadzeņu fibroze)

Ilgstoša Nplate lietošana var izraisīt izmaiņas kaulu smadzenēs. Šo izmaiņu rezultātā var rasties neparastas asins šūnas vai organisms var producēt mazāk asins šūnu. Šīs kaulu smadzeņu pārmaiņas vieglā formā tiek sauktas par "palielinātu retikulīna daudzumu", un tās ir novērotas Nplate klīniskajos pētījumos. Nav zināms, vai tās var progresēt līdz daudz smagākai formai ar nosaukumu "fibroze". Kaulu smadzeņu izmaiņu pazīmes var parādīties kā novirzes asins analīžu rādītājos. Jūsu ārsts izlems, vai novirzes asins analīžu rādītājos nozīmē, ka Jums būtu jāveic kaulu smadzeņu pārbaude vai jāpārtrauc Nplate lietošana.

Asins vēža pasliktināšanās

Jūsu ārsts var izlemt veikt kaulu smadzeņu biopsiju, ja viņš uzskata, ka tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums ir ITP, nevis cits stāvoklis, tāds kā mielodisplastiskais sindroms (MDS). Ja Jums ir MDS un Jūs saņemat Nplate, Jums ir iespējama blastu šūnu skaita palielināšanās un MDS pasliktināšanās, pārejot akūtā mieloleikozē, kas ir asins vēža veids.

Atbildes reakcijas uz romiplostimu zudums

Ja ārstēšanas ar romiplostimu laikā Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja uzturēt trombocītu skaitu, ārsts pētīs iemeslus, ieskaitot to, vai nav palielinājies kaulu smadzeņu šķiedru (retikulīna) daudzums un vai nav radušās antivielas, kuras neitralizē romiplostima aktivitāti.

Bērni un pusaudži

Nplate neiesaka lietot bērniem vecumā līdz 1 gadam.

Citas zāles un Nplate

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs lietojat arī zāles, kuras novērš trombu veidošanos (antikoagulanti vai antitrombocītu terapija), pastāv augstāks asiņošanas risks. Ārsts to ar Jums pārrunās.

Ja kopā ar Nplate Jūs lietojat kortikosteroīdus, danazolu un/vai azatioprīnu, kuru Jūs, iespējams, saņemat ITP ārstēšanai, šo zāļu lietošana var tikt samazināta vai pārtraukta.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nplate neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien to nav norādījis ārsts.

Nav zināms, vai romiplostims nokļūst cilvēka pienā. Nplate neiesaka lietot, barojot bērnu ar krūti. Lēmums par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanu ir jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no romiplostima terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums jāaprunājas ar ārstu pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, jo dažas blakusparādības (piemēram, īslaicīgas reiboņa lēkmes) var pasliktināt Jūsu spēju to veikt droši.

3. Kā lietot Nplate

Pieaugušie un bērni (no 1 līdz 17 gadiem)

Nplate tiks ievadīts tiešā Jūsu ārsta uzraudzībā, kurš rūpīgi kontrolēs ievadāmā Nplate daudzumu.

Nplate tiek ievadīts vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā (subkutāni).

Sākotnējā Nplate deva ir 1 mikrogramms uz Jūsu ķermeņa masas kilogramu vienu reizi nedēļā. Ārsts pateiks, cik daudz Jums jālieto. Nplate jāinjicē vienu reizi nedēļā, lai uzturētu vajadzīgo trombocītu skaitu. Jūsu ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai noteiktu, kā trombocīti reaģē, un pēc vajadzības pielāgos Jūsu devu.

Kad Jūsu trombocītu skaits būs noregulējies, ārsts turpinās regulāri pārbaudīt asins analīzes. Lai ilgtermiņā saglabātu kontroli pār trombocītu skaitu, Jūsu deva var tikt pielāgota arī turpmāk.

Bērni (vecumā no 1 līdz 17 gadiem): papildus devas pielāgošanai, pamatojoties uz trombocītu skaitu, ārsts, lai pielāgotu devu, regulāri noteiks arī ķermeņa masu.

Ja esat lietojis Nplate vairāk nekā noteikts

Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs saņemat pareizo Nplate daudzumu. Ja Jums tika ievadīts vairāk Nplate nekā nepieciešams, Jums var nebūt nekādi fiziski simptomi, bet trombocītu skaits Jūsu asinīs var stipri palielināties, un tas var paaugstināt asins recēšanas risku. Tādēļ, ja Jūsu ārstam ir aizdomas par to, ka Jums ir ievadīts vairāk Nplate nekā nepieciešams, ir ieteicams kontrolēt, vai Jums neparādās jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties nodrošināt atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat lietojis Nplate mazāk nekā noteikts

Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs saņemat pareizo Nplate daudzumu. Ja Jums ir ievadīts mazāk Nplate nekā nepieciešams, Jums var nebūt nekādi fiziski simptomi, bet var samazināties trombocītu skaits Jūsu asinīs, un tas var paaugstināt asiņošanas risku. Tādēļ, ja Jūsu ārstam ir aizdomas par to, ka Jums ir ievadīts mazāk Nplate nekā nepieciešams, ir ieteicams kontrolēt, vai Jums neparādās jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties nodrošināt atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Nplate

Ja Jūs esat aizmirsis lietot Nplate devu, ārsts pateiks, kad Jums jālieto nākamā deva.

Ja pārtraucat lietot Nplate

Pārtraucot lietot Nplate, ir iespējama samazināta trombocītu skaita asinīs (trombocitopēnijas) atkārtšanās. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc Nplate lietošana.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības pieaugušajiem ar ITP

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- galvassāpes;
- alerģiska reakcija;
- augšējo elpošanas ceļu infekcija.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- kaulu smadzeņu funkcijas traucējums, ieskaitot palielinātu kaulu smadzeņu šķiedru (retikulīna) daudzumu;
- miega traucējumi (bezmiags);
- reibonis;
- tirpšana vai nejutīgums rokās vai kājās (parestēzija);
- migrēna;
- ādas apsārtums (pietvīkums);
- trombs plaušu artērijā (plaušu embolija);
- slikta dūša;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- aizcietējums;
- ādas nieze (*pruritis*);
- asinsizplūdumi zem ādas (ekhimoze);
- asinsizplūdumi (zilumi);
- izsitumi;
- sāpes locītavās (artralģija);
- sāpes muskuļos vai nespēks (mialģija);
- sāpes plaukstās un pēdās;
- muskuļu spazmas;
- muguras sāpes;
- kaulu sāpes;
- nogurums;
- reakcijas injekcijas vietā;
- plauktu un pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- gripai līdzīgi simptomi (gripai līdzīga slimība);
- sāpes;
- vājums (astēnija);
- drudzis (pireksija);
- drebuļi;
- kontūzija;
- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioedēma);
- gastroenterīts;
- sirdsklauves;
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts);

- elpceļu, kuri pārnes gaisu uz plaušām, iekaisums (bronhīts);
- trombi vēnās (dziļo vēnu tromboze).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem (var parādīties asins vai urīna analīzēs)

- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) un mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) pēc Nplate lietošanas pārtraukšanas;
- lielāks trombocītu skaits nekā parasti (trombocitoze);
- anēmija.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- kaulu smadzeņu mazspēja; kaulu smadzeņu traucējumi, kuri izraisa rētošanos (mielofibroze); palielināta liesa (splenomegālija); asiņošana no maksts (vagināla asiņošana), asiņošana taisnajā zarnā (rektāla asiņošana); asiņošana mutes dobumā (mutes asiņošana); asiņošana injekcijas vietā (injekcijas vietas hemorāģija);
- sirdslēkme (miokarda infarkts), paātrināta sirdsdarbība;
- reibonis vai griešanās sajūta (vertigo);
- problēmas ar acīm, ieskaitot: asiņošanu acī (konjunktīvas hemorāģija), grūtības fokusēt skatienu vai redzes miglošanos (akomodācijas traucējumi, redzes nerva papillas tūska vai acu bojājumi); aklumu; niezošas acis (acu nieze); pastiprinātu asaru izdalīšanos (asarošana) vai redzes traucējumus;
- gremošanas sistēmas problēmas, ieskaitot: vemšanu, sliktu elpu (smakojoša elpa), apgrūtinātu rīšanu (disfāģija), gremošanas traucējumus vai grēmas (gastroezofageālā atvēršanas slimība); asinis izkārnījumos (hematoheģija); diskomforta sajūtu kuņģī; čūlas vai pūslīšus mutes dobumā (stomatīts); zobu krāsas izmaiņas;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, alkohola nepanesība; ēstgribas zudums (anoreksija vai samazināta ēstgriba), dehidratācija;
- vispārēja sliktā pašsajūta (savārgums), sāpes krūtīs, nervozitāte, sejas pietūkums (sejas tūska), karstuma sajūta, paaugstināta ķermeņa temperatūra, nervozitātes sajūta;
- gripa; lokalizēta infekcija, deguna un rīkles iekaisums (nazofaringīts);
- deguna un rīkles problēmas, ieskaitot: klepu, iesnas (rinoreja), sausu rīkli, elpas trūkumu vai apgrūtinātu elpošanu (dispnoja), aizliktu degunu, sāpes elpojot (sāpīga elpošana);
- sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābe (pārtikas sadalīšanās produkts) (podagra);
- muskuļu sasprindzinājums, muskuļu vājums, sāpes plecos, muskuļu raustīšanās;
- nervu sistēmas problēmas, tai skaitā patvaļīgas muskuļu kontrakcijas (klonuss), izmainīta garšas sajūta (disģēzija), pavājināta garšas sajūta (hipogēzija), samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija); izmaiņas roku un kāju nervu darbībā (perifēra neiropātija), asins receklis transversajā sinusā (transversā sinusa tromboze);
- depresija, patoloģiski sapņi;
- matu izkrišana (alopēcija), jutīgums pret gaismu (fotosensitivitātes reakcija), akne, alerģiska reakcija uz ādas, saskaroties ar alergēnu (kontaktdermatīts), ādas izpausmes ar izsitumiem un čūlām (ekzēma), sausa āda, ādas apsārtums (eritēma), smagi zvīņojoši vai lobošies izsitumi (eksfoliatīvi izsitumi), patoloģiska matu augšana, ādas sabiezēšana un nieze, kas rodas atkārtotu skrāpējumu rezultātā (prurigo), asiņošana zem ādas vai zilumi zem ādas (purpura), nelīdzeni ādas izsitumi (papulāri izsitumi), niezoši izsitumi uz ādas, ģeneralizēti niezoši izsitumi (nātrene), nelīdzena āda (ādas mezglīņi), izmainīta ādas smarža (izmainīts ādas aromāts);
- asinsrites problēmas, ieskaitot trombus vēnā aknās (portālās vēnas tromboze); zems asinsspiediens (hipotensija), paaugstināts asinsspiediens, bloķēti asinsvadi (perifēra embolija), samazināta asins plūsma rokās, potītēs vai pēdās (perifēra išēmija), pietūkums un trombi vēnās, kas var būt ļoti jutīgas pret pieskārienu (flebīts vai virspusējs tromboflebīts), asins receklis (tromboze);
- reta slimība, ko raksturo periodiskas dedzinošas sāpes, apsārtums un siltums pēdās un rokās (eritromelalģija).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem (var parādīties asins vai urīna analīzēs)

- reti sastopams anēmijas veids ar samazinātu sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaitu (aplastiska anēmija);
- palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze);
- pārmērīga trombocītu veidošanās (trombocitēmija), palielināts trombocītu skaits, patoloģisks asins šūnu skaits, kas novērš asiņošanu (patoloģisks trombocītu skaits);
- izmaiņas dažos asins izmeklējumu rādītājos (paaugstināts transamināzes līmenis, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs);
- vai balto asins šūnu vēzis (multiplā mieloma);
- olbaltumvielas urīnā.

Iespējamās blakusparādības bērniem ar ITP

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- augšējo elpošanas ceļu infekcija;
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- niezošs deguns, iesnas vai aizlikts deguns (rinīts);
- klepus;
- sāpes vēdera augšdaļā;
- caureja;
- izsitumi;
- drudzis (pireksija);
- zilumi (kontūzija).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- gastroenterīts;
- iekaisusi rīkle un diskomforta sajūta rīšanas laikā (faringīts);
- acs iekaisums (konjunktivīts);
- ausu infekcija;
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts);
- pietūkums ekstremitātēs/rokās/pēdās;
- asiņošana zem ādas vai zilumi zem ādas (purpura);
- niezoši izsitumi (nātrene).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- lielāks trombocītu skaits nekā parasti (trombocitoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nplate

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles drīkst izņemt no ledusskapja un oriģinālā iepakojumā 30 dienas uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nplate satur

- Aktīvā viela ir romiplostims.

Katrs Nplate 125 mikrogrami pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakons kopā satur 230 mikrogramus romiplostima. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 125 mikrogrami romiplostima. Pēc izšķīdināšanas 0,25 ml lietošanai gatava šķīduma satur 125 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

Katrs Nplate 250 mikrogrami pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakons kopā satur 375 mikrogramus romiplostima. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 mikrogrami romiplostima. Pēc izšķīdināšanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

Katrs Nplate 500 mikrogrami pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakons kopā satur 625 mikrogramus romiplostima. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 mikrogrami romiplostima. Pēc izšķīdināšanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sāļsskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.

Nplate ārējais izskats un iepakojums

Nplate ir balts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai vienas devas stikla flakonā.

Kastīte satur 1 vai 4 flakonus ar 125 mikrogramiem (bēšs vāciņš), 250 mikrogramiem (sarkans vāciņš) vai 500 mikrogramiem (zils vāciņš) romiplostima.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Īrija

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.Sagatavošana

Nplate ir sterila, bet konservantus nesaturošas zāles, kas ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.
Nplate ir jāsagatavo saskaņā ar labu aseptikas praksi.

- **Nplate 125 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai** jāizšķīdina 0,44 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 0,25 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 125 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

vai

- **Nplate 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai** jāizšķīdina 0,72 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 0,5 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

vai

- **Nplate 500 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai** jāizšķīdina 1,2 ml sterila ūdens injekcijām, nodrošinot 1 ml ievadīšanai gatava šķīduma. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 µg romiplostima (skatīt zemāk flakonu satura tabulu).

Flakona saturs:

Nplate vienreizējas lietošanas flakons	Kopējais romiplostima saturs flakonā		Sterilā ūdens injekcijām tilpums		Gatavās zāles un tilpums	Gala koncentrācija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg/0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg/0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg/1,00 ml	500 µg/ml

Sagatavojot zāles, jālieto tikai sterils ūdens injekcijām. Zāļu sagatavošanai nedrīkst izmantot nātrija hlorīda šķīdumus vai bakteriostatisku ūdeni.

Ūdens injekcijām jāinjicē flakonā. Izšķīdināšanas laikā flakonu var lēnām grozīt un apgāzt otrādi. **Flakonu nedrīkst kratīt vai enerģiski skalināt.** Nplate parasti izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā. Pirms lietošanas jāpārbauda, vai šķīdumā nav sīku daļiņu un krāsas izmaiņu. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, un to nedrīkst ievadīt, ja redzamas sīkas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 25°C temperatūrā vai 24 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Atšķaidīšana (nepieciešama, ja aprēķinātā pacienta individuālā deva ir mazāka nekā 23 µg)

Sākotnējā romiplostima sagatavošanā ar norādīto sterilā ūdens injekcijām tilpumu iegūst 500 µg/ml koncentrāciju visos flakonu izmēros. Ja aprēķinātā pacienta individuālā deva ir mazāka nekā 23 µg, nepieciešama papildu atšķaidīšana līdz 125 µg/ml ar **konservantus nesaturošu, sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām** lai nodrošinātu precīzu tilpumu (skatīt tabulu zemāk).

Atšķaidīšanas vadlīnijas:

Nplate vienreizējas lietošanas flakons	Sagatavotajam flakonam pievienojiet šo konservantus nesaturošu, sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu	Koncentrācija pēc atšķaidīšanas
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Atšķaidīšanai jāizmanto tikai konservantus nesaturošs, sterils 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Atšķaidīšanai nedrīkst izmantot dekstrozes (5%) šķīdumu ūdenī vai sterilu ūdeni injekcijām. Citi šķīdinātāji nav jāpārbauda.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlītēji, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un vienreiz lietojamās šļircēs tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 4 stundām 25°C temperatūrā vai oriģinālos flakonos ilgāks par 4 stundām ledusskapī (2°C – 8°C), sargājot no gaismas.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nplate 250 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Nplate 500 mikrogrami pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai romiplostims (romiplostim)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nplate un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nplate lietošanas
3. Kā lietot Nplate
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nplate
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par Nplate sagatavošanu un injicēšanu

1. Kas ir Nplate un kādam nolūkam to lieto

Nplate aktīvā viela ir romiplostims, kas ir proteīns, kuru lieto samazināta trombocītu skaita ārstēšanai pacientiem ar primāru imūnu trombocitopēniju (saīsinājumā ITP). ITP ir slimība, kurā Jūsu organisma imūnsistēma iznīcina savus trombocītus. Trombocīti ir asins šūnas, kuras palīdz apturēt asiņošanu no brūcēm un veidot asins recekļus. Ļoti mazs trombocītu skaits var izraisīt asinsizplūdumus un nopietnu asiņošanu.

Nplate lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus (no 18 gadu vecuma) ar ITP, kuriem ķirurģiski ir vai nav izņemta liesa un kuri ir iepriekš ārstēti ar kortikosteroīdiem vai imūnglobulīniem, taču šīs zāles ir izrādījušās needarbīgas.

Nplate darbojas, stimulējot kaulu smadzenes (kaula daļa, kurā veidojas asins šūnas) producēt vairāk trombocītu. Tam jāpasargā no ITP izraisītas asinsizplūdumu veidošanās un asiņošanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Nplate lietošanas

Nelietojiet Nplate šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret romiplostimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām zālēm, kuras ražo ar DNS tehnoloģiju, izmantojot mikroorganismu *Escherichia coli* (*E. coli*).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ja Jūs pārtraucat lietot Nplate, atkārtoti iespējams mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija). Ja Jūs pārtrauksiet lietot Nplate, būs jākontrolē Jūsu trombocītu skaits, un Jūsu ārsts ar Jums pārrunās atbilstošus piesardzības pasākumus.

- Ja Jums ir trombu (asins recekļu) veidošanās risks vai trombu veidošanās ir izplatīta Jūsu ģimenē. Trombu veidošanās risks var būt paaugstināts arī tad, ja:
 - Jums ir aknu darbības traucējumi;
 - Jūs esat gados vecāks (≥ 65 gadi) cilvēks;
 - Jums ir noteikts gultas režīms;
 - Jums ir vēzis;
 - Jūs lietojat kontracepcijas tabletes vai hormonu aizstājterapiju;
 - Jums nesen bijusi operācija vai trauma;
 - Jums ir aptaukošanās (liekais svars);
 - Jūs smēķējat.

Pirms Nplate lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir ļoti liels trombocītu skaits asinīs, tas var paaugstināt trombu veidošanās risku. Jūsu ārsts pielāgos Nplate devu, lai nodrošinātu, ka trombocītu skaits nekļūst pārāk liels.

Izmaiņas kaulu smadzenēs (palielināts retikulīna daudzums un iespējama kaulu smadzeņu fibroze)

Ilgstoša Nplate lietošana var izraisīt izmaiņas kaulu smadzenēs. Šo izmaiņu rezultātā var rasties neparastas asins šūnas vai organisms var producēt mazāk asins šūnu. Šīs kaulu smadzeņu pārmaiņas vieglā formā tiek sauktas par "palielinātu retikulīna daudzumu", un tās ir novērotas Nplate klīniskajos pētījumos. Nav zināms, vai tās var progresēt līdz daudz smagākai formai ar nosaukumu "fibroze". Kaulu smadzeņu izmaiņu pazīmes var parādīties kā novirzes asins analīžu rādītājos. Jūsu ārsts izlems, vai novirzes asins analīžu rādītājos nozīmē, ka Jums būtu jāveic kaulu smadzeņu pārbaude vai jāpārtrauc Nplate lietošana.

Asins vēža pasliktināšanās

Jūsu ārsts var izlemt veikt kaulu smadzeņu biopsiju, ja viņš uzskata, ka tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums ir ITP, nevis cits stāvoklis, tāds kā mielodisplastiskais sindroms (MDS). Ja Jums ir MDS un Jūs saņemat Nplate, Jums ir iespējama blastu šūnu skaita palielināšanās un MDS pasliktināšanās, pārejot akūtā mieloleikozē, kas ir asins vēža veids.

Atbildes reakcijas uz romiplostimu zudums

Ja ārstēšanas ar romiplostimu laikā Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja uzturēt trombocītu skaitu, ārsts pētīs iemeslus, ieskaitot to, vai nav palielinājies kaulu smadzeņu šķiedru (retikulīna) daudzums un vai nav radušās antivielas, kuras neitralizē romiplostima aktivitāti.

Bērni un pusaudži

Nplate neiesaka lietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Nplate

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs lietojat arī zāles, kuras novērš trombu veidošanos (antikoagulanti vai antitrombocītu terapija), pastāv augstāks asiņošanas risks. Ārsts to ar Jums pārrunās.

Ja kopā ar Nplate Jūs lietojat kortikosteroīdus, danazolu un/vai azatioprīnu, kuru Jūs, iespējams, saņemat ITP ārstēšanai, šo zāļu lietošana var tikt samazināta vai pārtraukta.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nplate neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien to nav norādījis ārsts.

Nav zināms, vai romiplostims nokļūst cilvēka pienā. Nplate neiesaka lietot, barojot bērnu ar krūti. Lēmums par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai ārstēšanas ar romiplostimu pārtraukšanu ir jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no romiplostima terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums jāaprunājas ar ārstu pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, jo dažas blakusparādības (piemēram, īslaicīgas reiboņa lēkmes) var pasliktināt Jūsu spēju to veikt droši.

3. Kā lietot Nplate

Nplate tiks ievadīts tiešā Jūsu ārsta uzraudzībā, kurš rūpīgi kontrolēs ievadāmā Nplate daudzumu.

Nplate tiek ievadīts vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā (subkutāni).

Sākotnējā Nplate deva ir 1 mikrogramms uz Jūsu ķermeņa masas kilogramu vienu reizi nedēļā. Ārsts pateiks, cik daudz Jums jālieto. Nplate jāinjicē vienu reizi nedēļā, lai uzturētu vajadzīgo trombocītu skaitu. Jūsu ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai noteiktu, kā trombocīti reaģē, un pēc vajadzības pielāgos Jūsu devu.

Kad Jūsu trombocītu skaits būs noregulējies, ārsts turpinās regulāri pārbaudīt asins analīzes. Lai ilgtermiņā saglabātu kontroli pār trombocītu skaitu, Jūsu deva var tikt pielāgota arī turpmāk.

Vienmēr lietojiet Nplate tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Ja neesat pārliecināts, kā lietot Nplate, vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Norādījumi par Nplate sagatavošanu un injicēšanu

Pēc atbilstošas apmācības Jūsu ārsts var arī ļaut Jums veikt Nplate injekcijas patstāvīgi. Lūdzu, izlasiet šīs instrukcijas beigās esošos norādījumus par Nplate injicēšanu, kurus apspriedāt ar savu ārstu. Ja Jūsu ārsts ir atļāvis Jums veikt injekcijas patstāvīgi, Jums katru mēnesi jāseko līdzi, lai ārsts noteiktu, kāda ir Nplate iedarbība, vai apsvērtu citas ārstēšanas nepieciešamību.

Pēc patstāvīgu Nplate injekciju veikšanas pirmā mēneša Jums būs jāparāda, ka Jūs joprojām spējat sagatavot un injicēt Nplate pareizi.

Ja esat lietojis Nplate vairāk nekā noteikts

Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs saņemat pareizo Nplate daudzumu. Ja Jums tika ievadīts vairāk Nplate nekā nepieciešams, Jums var nebūt nekādi fiziski simptomi, bet trombocītu skaits Jūsu asinīs var stipri palielināties, un tas var paaugstināt asins recēšanas risku. Tādēļ, ja Jūsu ārstam ir aizdomas par to, ka Jums ir ievadīts vairāk Nplate nekā nepieciešams, ir ieteicams kontrolēt, vai Jums neparādās jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties nodrošināt atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jūsu ārsts ir atļāvis Jums veikt injekcijas patstāvīgi un Jūs esat lietojis Nplate vairāk nekā noteikts, tad nekavējoties informējiet savu ārstu.

Jā esat lietojis Nplate mazāk nekā noteikts

Jūsu ārsts nodrošinās, ka Jūs saņemat pareizo Nplate daudzumu. Ja Jums ir ievadīts mazāk Nplate nekā nepieciešams, Jums var nebūt nekādi fiziski simptomi, bet var samazināties trombocītu skaits Jūsu asinīs, un tas var paaugstināt asiņošanas risku. Tādēļ, ja Jūsu ārstam ir aizdomas par to, ka Jums ir ievadīts mazāk Nplate nekā nepieciešams, ir ieteicams kontrolēt, vai Jums neparādās jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties nodrošināt atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jūsu ārsts ir atļāvis Jums veikt injekcijas patstāvīgi un Jūs esat lietojis Nplate mazāk nekā noteikts, tad nekavējoties informējiet savu ārstu.

Jā esat aizmirsis lietot Nplate

Ja Jūs esat aizmirsis lietot Nplate devu, ārsts pateiks, kad Jums jālieto nākamā deva.

Ja Jūsu ārsts ir atļāvis Jums veikt injekcijas patstāvīgi un Jūs esat aizmirsis veikt injekciju, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts.

Jā pārtrauc lietot Nplate

Pārtraucot lietot Nplate, ir iespējama samazināta trombocītu skaita asinīs (trombocitopēnijas) atkārtšanās. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc Nplate lietošana.

Patstāvīga Nplate injicēšana

Jūsu ārsts var izlemēt, ka Jums vislabāk ir veikt Nplate injekcijas patstāvīgi. Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums parādīs, kā sev injicēt Nplate. Nemēģiniet veikt injekcijas patstāvīgi, ja neesat apmācīts. Ir svarīgi pareizi sagatavot Nplate un ievadīt pareizo devu (skatīt 7. punktu “Norādījumi par Nplate sagatavošanu un injicēšanu” šīs instrukcijas beigās).

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- galvassāpes;
- alerģiska reakcija;
- augšējo elpošanas ceļu infekcija.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- kaulu smadzeņu funkcijas traucējums, ieskaitot palielinātu kaulu smadzeņu šķiedru (retikulīna) daudzumu;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- tirpšana vai nejutīgums rokās vai kājās (parestēzija);
- migrēna;
- ādas apsārtums (pietvīkums);
- trombs plaušu artērijā (plaušu embolija);
- slikta dūša;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- aizcietējums;
- ādas nieze (*pruritis*);
- asinsizplūdumi zem ādas (ekhimoze);

- asinsizplūdumi (zilumi);
- izsitumi;
- sāpes locītavās (artralģija);
- sāpes muskuļos vai nespēks (mialģija);
- sāpes plaukstās un pēdās;
- muskuļu spazmas;
- muguras sāpes;
- kaulu sāpes;
- nogurums;
- reakcijas injekcijas vietā;
- plaukstu un pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- gripai līdzīgi simptomi (gripai līdzīga slimība);
- sāpes;
- vājums (astēnija);
- drudzis (pireksija);
- drebuļi;
- kontūzija;
- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioedēma);
- gastroenterīts;
- sirdsklauves;
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts);
- elpceļu, kuri pārnes gaisu uz plaušām, iekaisums (bronhīts);
- trombi vēnās (dziļo vēnu tromboze).

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem (var parādīties asins vai urīna analīzēs)

- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) un mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) pēc Nplate lietošanas pārtraukšanas;
- lielāks trombocītu skaits nekā parasti (trombocitoze);
- anēmija.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- kaulu smadzeņu mazspēja; kaulu smadzeņu traucējumi, kuri izraisa rētošanos (mielofibroze); palielināta liesa (splenomegālija); asiņošana no maksts (vagināla asiņošana), asiņošana taisnajā zarnā (rektāla asiņošana); asiņošana mutes dobumā (mutes asiņošana); asiņošana injekcijas vietā (injekcijas vietas hemorāģija);
- sirdslēkme (miokarda infarkts), paātrināta sirdsdarbība;
- reibonis vai griešanās sajūta (vertigo);
- problēmas ar acīm, ieskaitot: asiņošanu acī (konjunktīvas hemorāģija), grūtības fokusēt skatienu vai redzes miglošanos (akomodācijas traucējumi, redzes nerva papillas tūska vai acu bojājumi); aklumu; niezošas acis (acu nieze); pastiprinātu asaru izdalīšanos (asarošana) vai redzes traucējumus;
- gremošanas sistēmas problēmas, ieskaitot: vemšanu, sliktu elpu (smakojoša elpa), apgrūtinātu rīšanu (disfāģija), gremošanas traucējumus vai grēmas (gastroezofageālā atvēršanas slimība); asinis izkārnījumos (hematoheģija); diskomforta sajūtu kuņģī; čūlas vai pūslīšus mutes dobumā (stomatīts); zobu krāsas izmaiņas;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, alkohola nepanesība; ēstgribas zudums (anoreksija vai samazināta ēstgriba), dehidratācija;
- vispārēja sliktā pašsajūta (savārgums), sāpes krūtīs, nervozitāte, sejas pietūkums (sejas tūska), karstuma sajūta, paaugstināta ķermeņa temperatūra, nervozitātes sajūta;
- gripa; lokalizēta infekcija, deguna un rīkles iekaisums (nazofaringīts);
- deguna un rīkles problēmas, ieskaitot: klepu, iesnas (rinoreja), sausu rīkli, elpas trūkumu vai apgrūtinātu elpošanu (dispnoja), aizliktu degunu, sāpes elpojot (sāpīga elpošana);
- sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābe (pārtikas sadalīšanās produkts) (podagra);
- muskuļu sasprindzinājums, muskuļu vājums, sāpes plecos, muskuļu raustīšanās;

- nervu sistēmas problēmas, tai skaitā patvaļīgas muskuļu kontrakcijas (klonuss), izmainīta garšas sajūta (disgēzija), pavājināta garšas sajūta (hipogēzija), samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija); izmaiņas roku un kāju nervu darbībā (perifēra neiropātija), asins receklis transversajā sinusā (transversā sinusa tromboze);
- depresija, patoloģiski sapņi;
- matu izkrišana (alopēcija), jutīgums pret gaismu (fotosensitivitātes reakcija), akne, alerģiska reakcija uz ādas, saskaroties ar alergēnu (kontaktdermatīts), ādas izpausmes ar izsitumiem un čūlām (ekzēma), sausa āda, ādas apsārtums (eritēma), smagi zvīņojoši vai lobošies izsitumi (eksfoliatīvi izsitumi), patoloģiska matu augšana, ādas sabiezēšana un nieze, kas rodas atkārtotu skrāpējumu rezultātā (prurigo), asiņošana zem ādas vai zilumi zem ādas (purpura), nelīdzeni ādas izsitumi (papulāri izsitumi), niezoši izsitumi uz ādas, ģeneralizēti niezoši izsitumi (nātrene), nelīdzena āda (ādas mezgliņi), izmainīta ādas smarža (izmainīts ādas aromāts);
- asinsrites problēmas, ieskaitot trombus vēnā aknās (portālās vēnas tromboze); zems asinsspiediens (hipotensija), paaugstināts asinsspiediens, bloķēti asinsvadi (perifēra embolija), samazināta asins plūsma rokās, potītēs vai pēdās (perifēra išēmija), pietūkums un trombi vēnās, kas var būt ļoti jutīgas pret pieskārienu (flebīts vai virspusējs tromboflebīts), asins receklis (tromboze);
- reta slimība, ko raksturo periodiskas dedzinošas sāpes, apsārtums un siltums pēdās un rokās (eritromelalģija).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem (var parādīties asins vai urīna analīzēs)

- reti sastopams anēmijas veids ar samazinātu sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaitu (aplastiska anēmija);
- palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze);
- pārmērīga trombocītu veidošanās (trombocitēmija), palielināts trombocītu skaits, patoloģisks asins šūnu skaits, kas novērš asiņošanu (patoloģisks trombocītu skaits);
- izmaiņas dažos asins izmeklējumu rādītājos (paaugstināts transamināzes līmenis, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs);
- vai balto asins šūnu vēzis (multiplā mieloma);
- olbaltumvielas urīnā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nplate

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles drīkst izņemt no ledusskapja un oriģinālā iepakojumā 30 dienas uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nplate satur

- Aktīvā viela ir romiplostims.

Katrs Nplate 250 mikrogrami pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakons kopā satur 375 mikrogramus romiplostima. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 250 mikrogrami romiplostima. Pēc izšķīdināšanas 0,5 ml lietošanai gatava šķīduma satur 250 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

Katrs Nplate 500 mikrogrami pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakons kopā satur 625 mikrogramus romiplostima. Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīti 500 mikrogrami romiplostima. Pēc izšķīdināšanas 1 ml lietošanai gatava šķīduma satur 500 mikrogramus romiplostima (500 mikrogrami/ml).

- Citas sastāvdaļas ir:
Pulveris: mannīts (E421), saharoze, L-histidīns, sālskābe (pH pielāgošanai) un polisorbāts 20.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Nplate ārējais izskats un iepakojums

Nplate ir balts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai 5 ml vienas devas stikla flakonā.

Nplate ir pieejams iepakojumā pa 1 vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas sastāv no 4 iepakojumiem.

Katra iepakojuma saturs:

- 1 flakons ar 250 mikrogramiem vai 500 mikrogramiem romiplostima,
- 1 pilnšļirce ar 0,72 vai 1,2 ml ūdens injekcijām,
- 1 pilnšļirces virzuļa kātiņš,
- 1 sterils flakona adapteris,
- 1 sterila 1 ml šļirce ar *Luer lock*,
- 1 sterila drošības adata,
- 4 spirtā samitrinātas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Īrija

Ražotājs
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu>

7. Norādījumi par Nplate sagatavošanu un injicēšanu

Šajā punktā ir informācija par to, kā veikt patstāvīgas Nplate injekcijas. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt injekciju patstāvīgi, ja neesat saņēmis apmācību no sava ārsta, medmāsas vai farmaceita. Ja Jums ir jautājumi par to, kā injicēt, lūdzu, prasiet palīdzību savam ārstam, medmātai vai farmaceitam. Ir ļoti svarīgi, lai zāles tiktu sagatavotas pareizi un tiktu ievadīta pareizā deva.

Šis punkts ir sadalīts šādos apakšpunktos.

Pirms sākat

1. solis. Izkārtojiet injekcijai nepieciešamos materiālus
2. solis. Sagatavojiet flakonu lietošanai, pievienojiet flakona adapteri
3. solis. Sagatavojiet šļirci ar sterilu ūdeni
4. solis. Nplate izšķīdināšana, injicējot ūdeni flakonā
5. solis. Sagatavojiet jaunu šļirci injekcijai
6. solis. Sagatavojiet injekcijas adatu
7. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu
8. solis. Nplate šķidruma injicēšana
9. solis. Materiālu utilizācija

Pirms sākat

Rūpīgi izlasiet visus norādījumus par lietošanu. Šie norādījumi paredzēti pacientiem, kurus patstāvīgai injekciju veikšanai jau ir apmācījis veselības aprūpes speciālists, tāds kā ārsts, medmāsa vai farmaceits. Ja Jūs vēl neesat apmācīts, lūdzu, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Patstāvīgu Nplate injekciju veikšanas komplekts līdz lietošanai jāuzglabā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu Nplate flakonu no gaismas. Uzglabājiet patstāvīgo Nplate injekciju veikšanas komplektu ledusskapī 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Tiklīdz Nplate ir izšķīdināts, injekcija jāveic nekavējoties.

Pēc parakstītās devas ievadīšanas Jums var būt Nplate pārpalikums. Nelietojiet Nplate atkārtoti! Izšķīdinātā Nplate pārpalikums ir jāizmet uzreiz pēc injicēšanas procesa pabeigšanas. Flakonā pāri palikušo Nplate NEKAD nedrīkst atkārtoti lietot citai injekcijai.

1. solis. Izkārtojiet injekcijai nepieciešamos materiālus

Rīkojieties šādi:

- izvēlieties labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu, piemēram, galdu;
- izņemiet patstāvīgu Nplate injekciju veikšanas komplektu no ledusskapja. **Nelietojiet, ja tas ir sasalis.** Ja Jums ir kādi jautājumi par uzglabāšanu, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu papildu norādījumus. **Pārbaudiet uz patstāvīgu injekciju veikšanas komplekta norādīto derīguma termiņu. Ja derīguma termiņš ir beidzies, nelietojiet to.** Neturpiniet un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu;
- **piezīme:** Ja jūsu veselības aprūpes speciālists ir norādījis, ka Jūsu Nplate devai nepieciešama vairāk nekā viena Nplate injekcija, Jums vajadzēs izmantot vairāk nekā vienu patstāvīgu injekciju veikšanas komplektu. Izpildiet šajā instrukcijā aprakstītās darbības un izmantojiet tik daudz patstāvīgu injekciju veikšanas komplektu, cik nepieciešams, lai pabeigtu parakstītās Nplate devas ievadīšanu;
- **pārliecinieties, ka Jums ir šādi piederumi:**

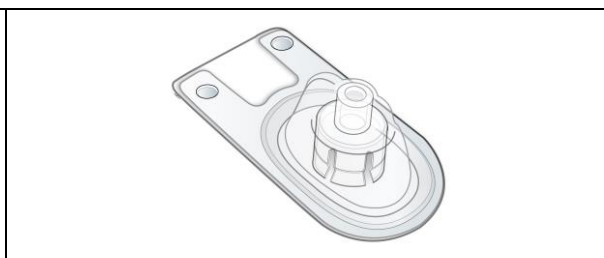
spirtā samitrinātu salvešu iepakojums **x4**



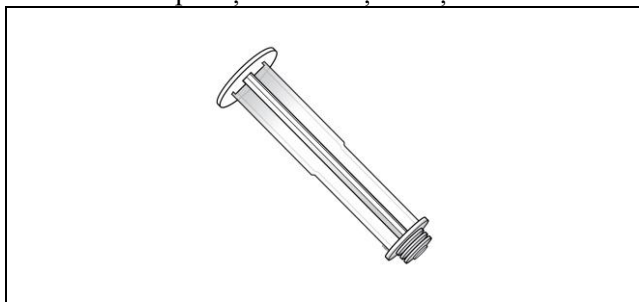
flakons ar 250 mikrogramiem VAI
500 mikrogramiem pulvera **x1**



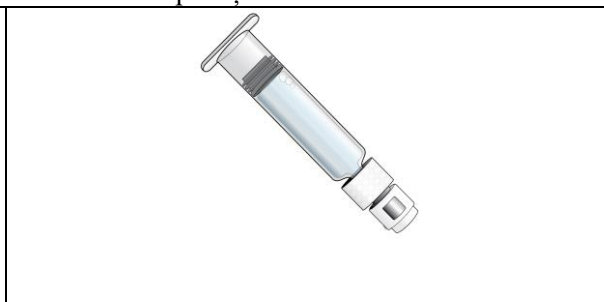
13 mm flakona adapteris **x1**



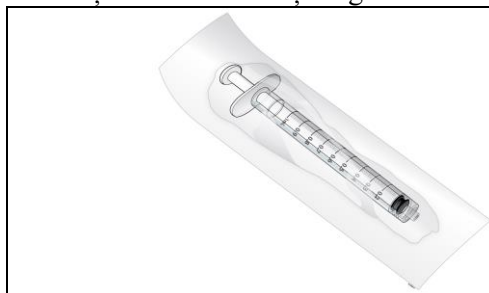
sterilā ūdens pilnšļirces virzuļa kātiņš **x1**



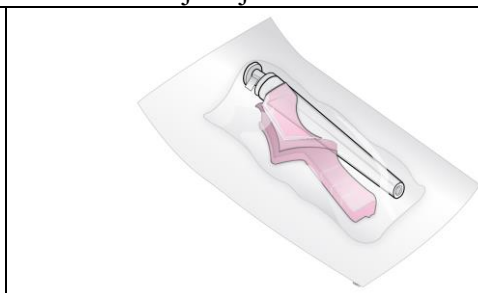
sterilā ūdens pilnšļirce **x1**



1 ml šīrce ar Luera vītņoto galu x1



drošā adata injekcijas veikšanai x1



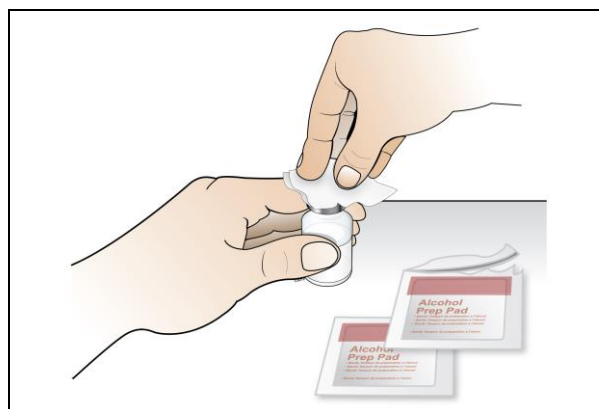
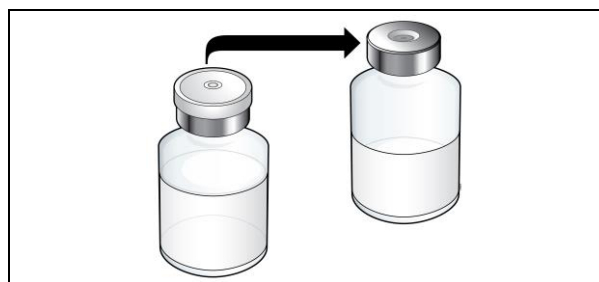
- **neatveriet** piederumus līdz brīdim, kas tiek norādīts instrukcijā;
- **nelietojiet** sastāvdaļas ar redzamām viltojuma vai bojājuma pazīmēm;
- **nelietojiet** piederumus atkārtoti.

2. solis. Sagatavojiet flakonu lietošanai, pievienojiet flakona adapteri

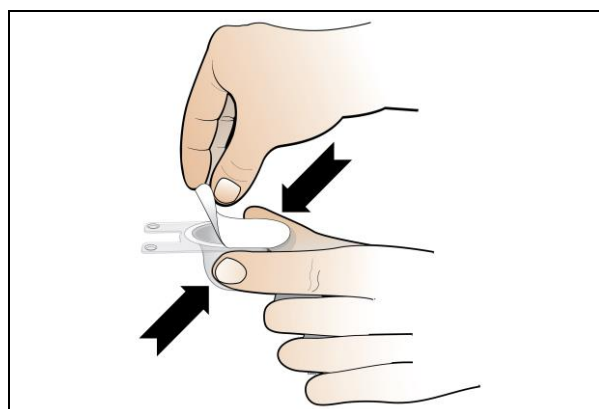
Lietojiet: 2 spirtā samitrinātu salvešu iepakojumus, 1 flakona un 1 flakona adaptera iepakojumu.

Rīkojieties šādi:

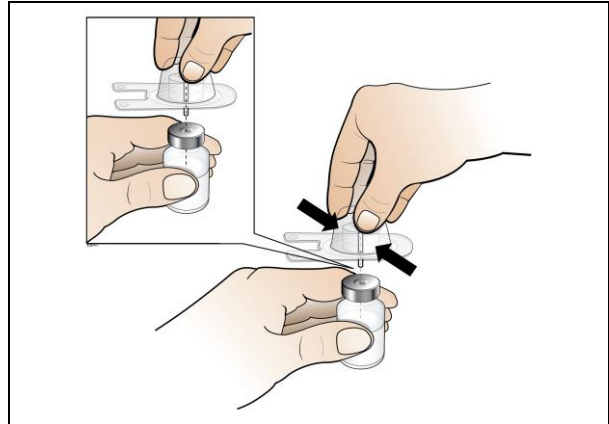
- **nomazgājiet** rokas ar ziepēm un siltu ūdeni;
- **notīriet** līdzeno darba virsmu ar jaunu spirta salveti;
- **noņemiet** no flakona sarkano (250 mikrogrami) vai zilo (500 mikrogrami) plastmasas vāciņu;
- ar jaunu spirta salveti **notīriet flakona aizbāzni**;
- **nepieskarieties** flakona aizbāznim pēc tā notīrīšanas;



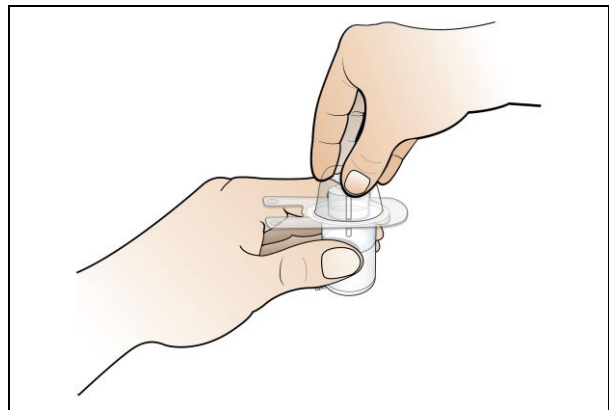
- **turot flakona adapteri plastikāta iepakojumā, lēnām noplēsiet** papīra pamatni no flakona adaptera;
- **nepieskarieties** flakona aizbāznim vai flakona adaptera spīcei;



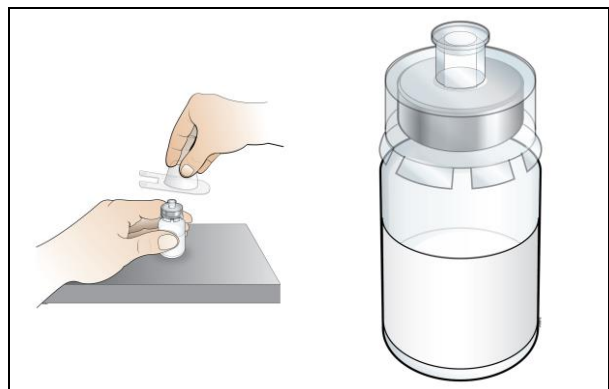
- turot **flakonu uz galda** un turot flakona adapteri plastmasas iepakojumā, **savietojiet flakona adaptera spici ar flakona aizbāžņa centru**;



- **spiediet flakona adapteri uz leju uz flakona**, līdz tas ir stingri vietā un to tālāk uz leju nospiezt nav iespējams;



- **noceliet plastmasas flakona adaptera iepakojumu, atstājot flakona adapteri uz flakona**;
- **nepieskarieties flakona adaptera augšai.**



3. solis. Sagatavojiet šļirci ar sterilu ūdeni

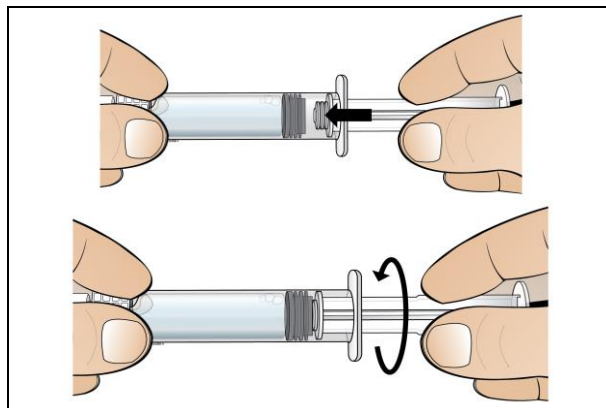
Lietojiet: pilnšļirci ar sterilu ūdeni un virzuļa kātiņu.

Pirms sākat 3. soli, lūdzu, ņemiet vērā, ka:

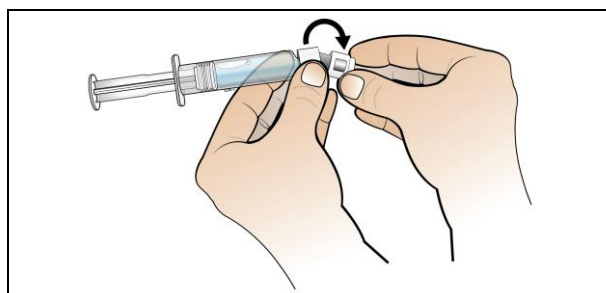
- caurspīdīgās plastmasas virzuļa kātiņam vienmēr **JĀBŪT** pievienotam pirms baltā uzgaļa nolaūšanas no pilnšļirces ar ūdeni. Izpildiet 3.a soli pirms 3.b soļa.

Rīkojieties šādi:

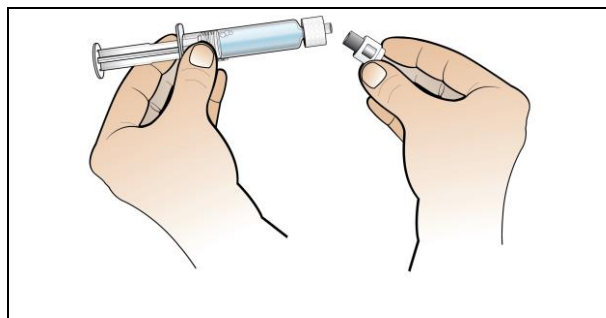
- **3.a solis.** Pievienojiet caurspīdīgo plastmasas virzuļa kātiņu pilnšļircei ar sterilo ūdeni, ievietojot virzuļa kātiņa vītņoto galu šļircē un uzmanīgi uzskrūvējot kātiņu pulksteņrādītāja kustības virzienā uz pelēkā šļirces virzuļa līdz brīdim, kad sajūtat nelielu pretestību. Nepievelciet pārāk stingri;



- **3.b solis.** Turot šļirci ar vienu roku, ar otru roku nolieciet baltā plastmasas uzgaļa galu uz leju. Tādējādi tiks pārļauzta baltā plastmasas uzgaļa plomba;



- tiklīdz plomba ir pārļauzta, **noņemiet balto plastmasas apvalku. Jūs aizdarē redzēsiet pelēku gumiju.**



4. solis. Nplate izšķīdināšana, injicējot ūdeni flakonā

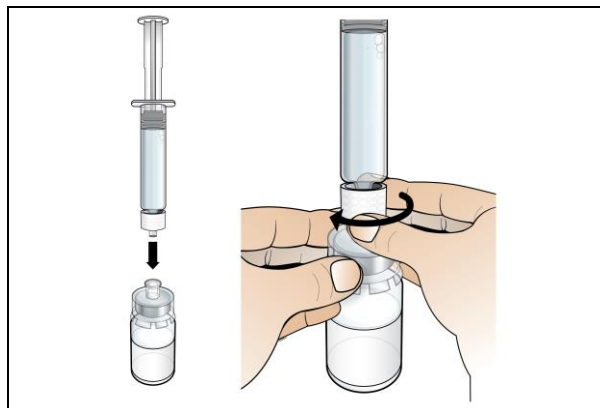
Lietojiet: pilnšļirci ar sterilu ūdeni un flakonu ar pievienotu flakona adapteri.

Pirms sākat 4. soli, lūdzu, ņemiet vērā, ka:

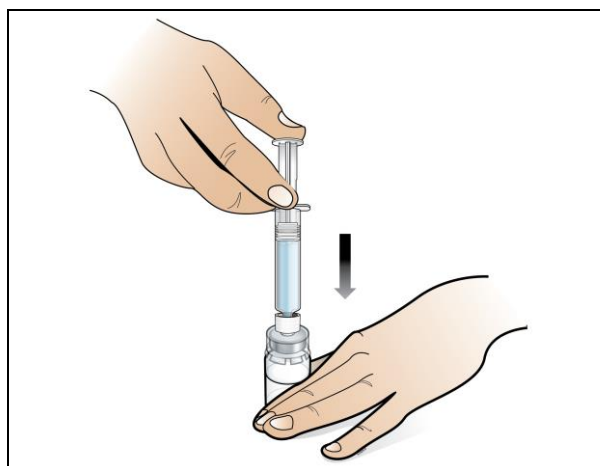
- izšķīdināšana **jāveic** lēnām un uzmanīgi. Šīs ir olbaltumvielu saturošas zāles, un olbaltumvielas var viegli sabojāt, nepareizi sajaucot un pārmērīgi kratot.

Rīkojieties šādi:

- **turot flakonu uz galda, pievienojiet pilnšļirci ar ūdeni flakona adapterim**, turot flakona adapteri no sāniem ar vienu roku un ar otru roku uzskrūvējot šļirces galu pulksteņrādītāja kustības virzienā uz adaptera līdz brīdim, kad sajūtat vieglu pretestību;



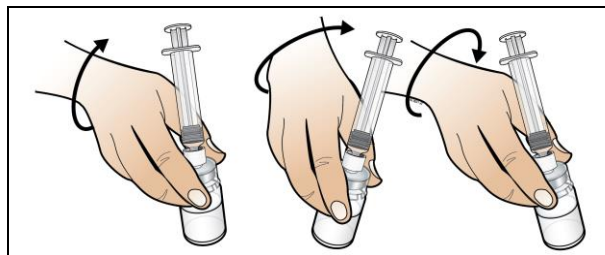
- **ļoti lēnām un uzmanīgi spiežot uz leju virzuļa kātiņu, injicējiet visu ūdeni no šļirces flakonā.** Ūdenim uz pulvera ir jāizplūst lēnām;
- **nespiediet** ūdeni flakonā ar spēku;
- **piezīme:** pēc ūdens injicēšanas flakonā virzulis parasti pārvietojas atpakaļ uz augšu. Pārējā 4. soļa laikā Jums nav jā saglabā spiediens uz virzuļa.



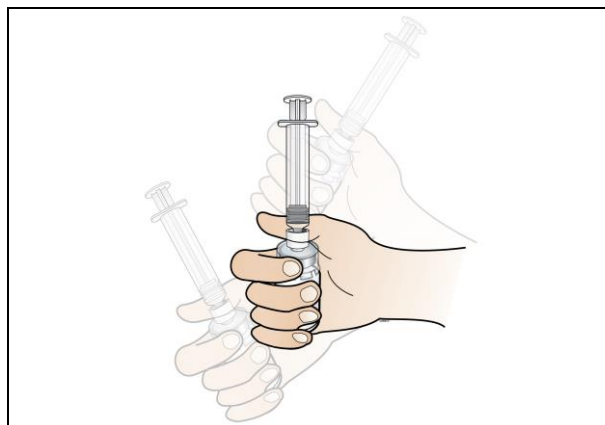
Spiediet uz leju lēnām un uzmanīgi

Pirms turpināt:

- **nodrošiniet**, lai pirms izšķīdināšanas viss ūdens no šļirces tiktu injicēts flakonā;
- **turot pirkstos flakona un flakona adaptera savienojuma vietu, viegli groziet flakonu, rotējot plaukstas locītavu, līdz viss pulveris ir izšķīdis un šķidrums flakonā ir dzidrs un bezkrāsains;**
- **obligāti** groziet flakonu viegli;
- **nekratiet** flakonu;
- **nevirpiniet** flakonu starp plaukstām;
- **piezīme:** pulveris pilnībā izšķīst līdz 2 minūšu laikā.



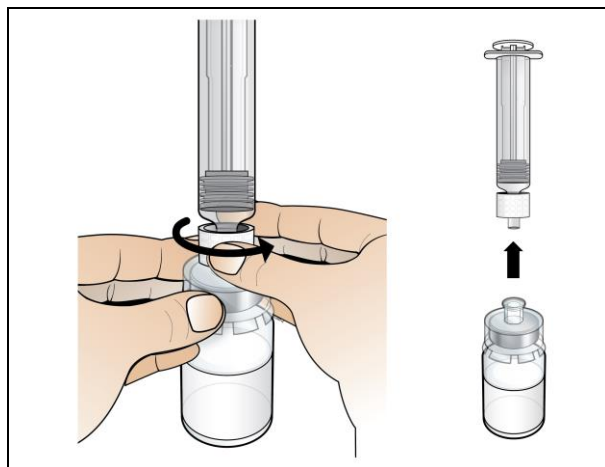
Pareizi



Nepareizi

Pirms turpināt:

- vizuāli **pārbaudiet**, vai šķīdumā nav daļiņu un/vai krāsas izmaiņu. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam, un pulverim ir jābūt pilnībā izšķīdušam;
- **piezīme:** ja šķidrums ir **jebkādā veidā iekrāsojies vai ar daļiņām**, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu;
- pirms šļirces noņemšanas **pārliecinieties**, ka pulveris ir pilnībā izšķīdis;
- kad Nplate ir pilnībā izšķīdis, **noņemiet tukšo šļirci no flakona adaptera, to pagriežot pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;**



- **izmetiet tukšo šļirci** asiem vai bīstamiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Saglabājiet izšķīdinātā Nplate flakonu. Nekavējoties sagatavojiet jaunu šļirci injekcijai;
- **neatlieciet** Nplate injicēšanu.

5. solis. Sagatavojiet jaunu šļirci injekcijai

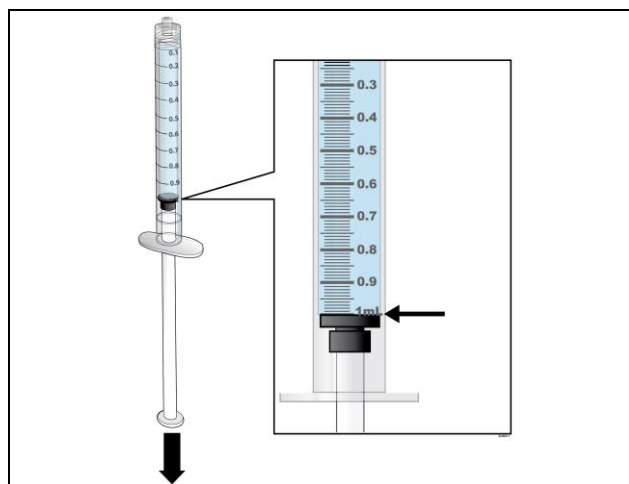
Lietojiet: jaunu 1 ml šļirces iepakojumu un izšķīdinātā, dzidrā Nplate flakonu.

Pirms turpināt:

- pirms šī soļa veikšanas **pārbaudiet** savu devu;
- **piezīme:** Nplate šķidrums ir ļoti iedarbīgs, tāpēc ir svarīga precizitāte un devas nomērīšana;
- **pārliedzinieties**, ka pirms injekcijas no šļirces ir izvadīti visi gaisa pūslīši.

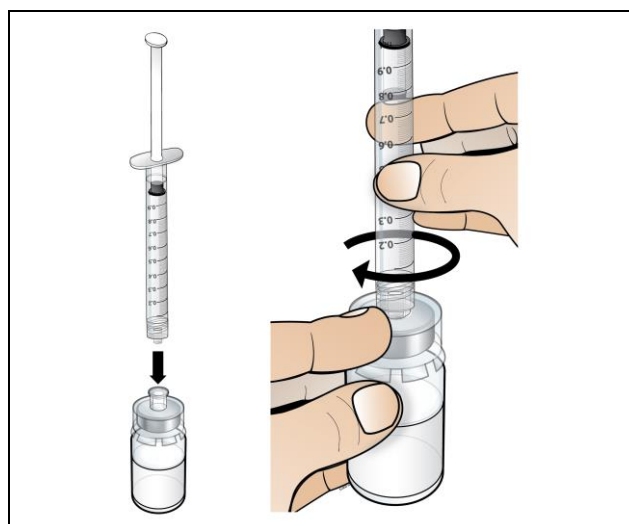
Rīkojieties šādi:

- **no iepakojuma izņemiet 1 ml šļirci;**
- **ievelciet gaisu šļircē līdz 1 ml atzīmei;**
- **nevelciet** virzuli tālāk par 1 ml atzīmi;.

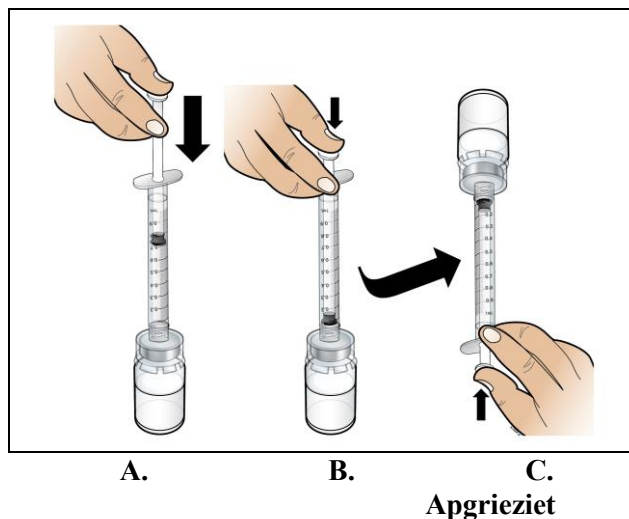


Ievelciet gaisu šļircē līdz 1 ml atzīmei

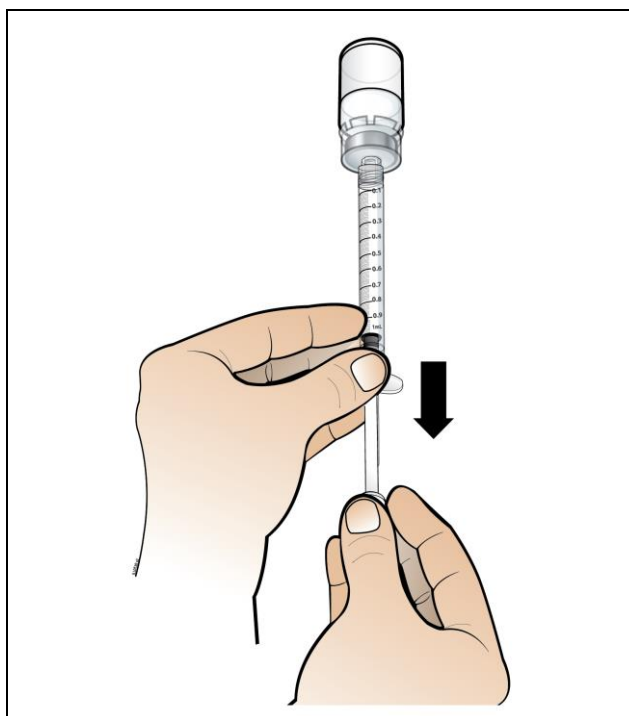
- **pievienojiet 1 ml šļirci izšķīdinātā Nplate flakona adapterim**, uzskrūvējot šļirces galu pulksteņrādītāja kustības virzienā uz flakona adaptera līdz brīdim, kad sajūtat nelielu pretestību;



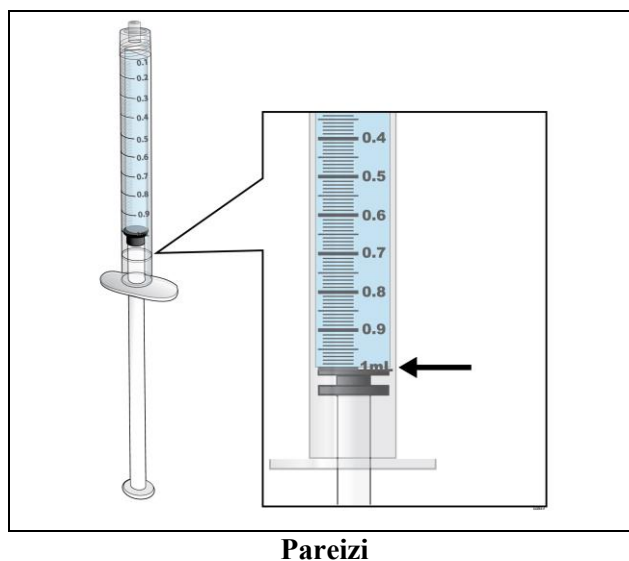
- A. **iespiediet gaisu flakonā;**
- B. **saglabājiet spiedienu uz virzuļa;**
- C. **apgrieziet flakonu ar šļirci otrādi, lai flakons būtu tieši virs šļirces;**



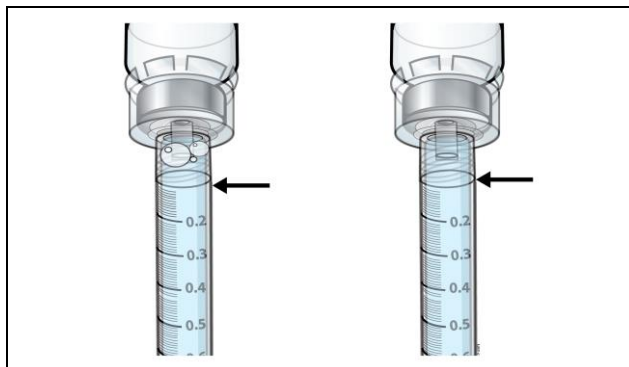
- **ievelciet visu šķidruma daudzumu šļircē;**
 - maksimālais ievadāmais tilpums 250 mikrogramu flakonā ir 0,5 ml, bet 500 mikrogramu flakonā - 1 ml;
- **neizvelciet virzuli no šļirces;**



- **sekojiet, lai virzulis paliktu šļircē;**



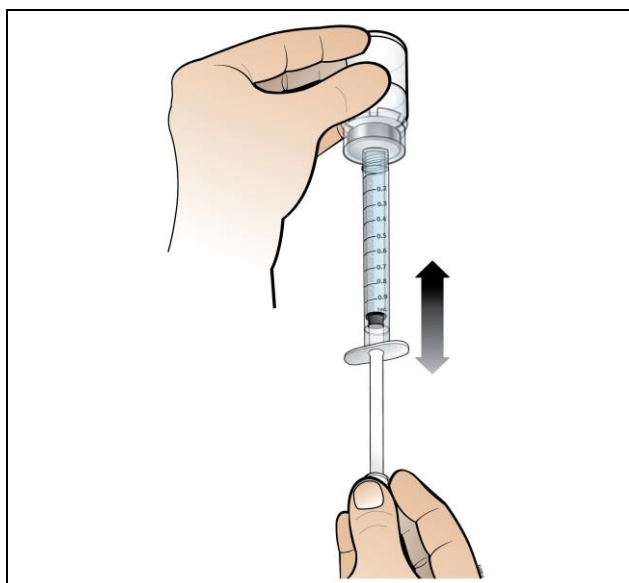
- **pārbaudiet un izvadiet visus gaisa pūslīšus no šļirces.**
 - Viegli uzsitiet pa šļirci ar pirkstiem, lai atdalītu pūslīšus no šķidruma.
 - **Lēnām spiediet virzuli uz augšu,** lai izspiestu gaisa pūslīšus no šļirces;



Gaisa pūslīši: Nepareizi

Pareizi

- **lēnām paspiediet atpakaļ virzuli, lai atstātu tikai veselības aprūpes speciālista parakstīto daudzumu;**
- **pārliecinieties, ka virzuļa augšējais gals sakrīt ar šļirces atzīmi, kas atbilst Jums parakstītajai devai.** Ja nepieciešams, iespiediet šķidrumu atpakaļ flakonā, lai sasniegtu vēlamo devu;



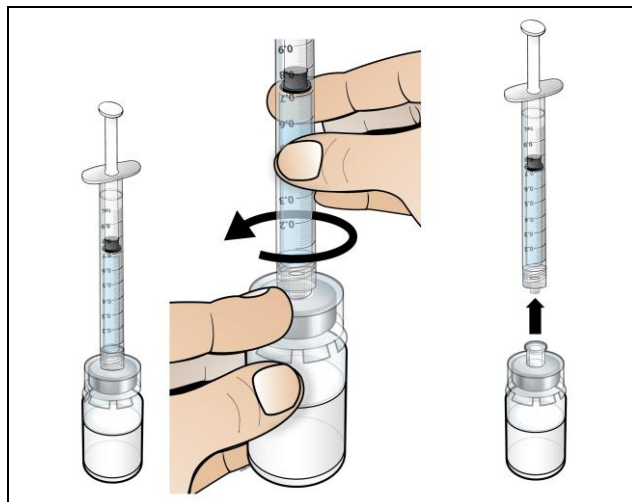
Pielāgojiet daudzumu Jums parakstītajai devai

- **veiciet pēdējo pārbaudi, lai nodrošinātu, ka šļircē ir pareizais šķidruma daudzums Jūsu devai, kā arī ka ir izvadīti visi gaisa pūslīši.**

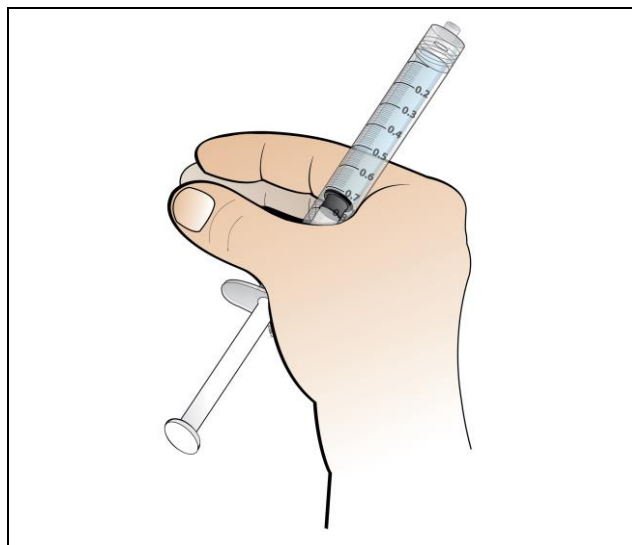
Pirms turpināt:

- **pārliecinieties, ka šļircē ir palicis pareizais šķidruma daudzums Jūsu devai;**
- **pārliecinieties, ka no šļirces ir izvadīti visi gaisa pūslīši;**

- kad visi gaisa pūslīši ir izvadīti un šļirce ir piepildīta ar Jums atbilstošo devu, **pagriežot noņemiet šļirci no flakona adaptera;**



- **turiet piepildīto šļirci rokā un nepieskarieties šļirces galam;**
- **nenolieciet** piepildīto šļirci pēc flakona noņemšanas.

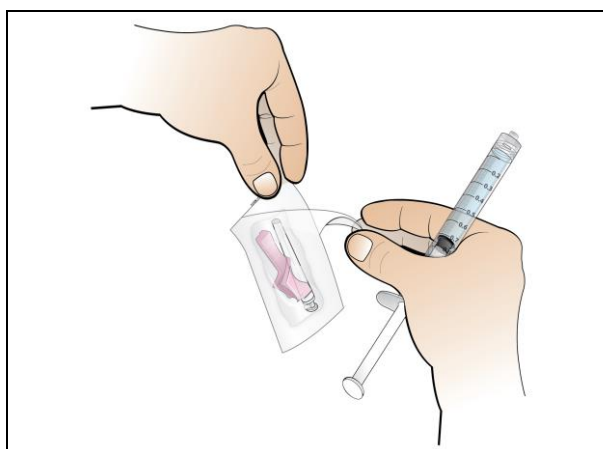


6. solis. Sagatavojiet injekcijas adatu

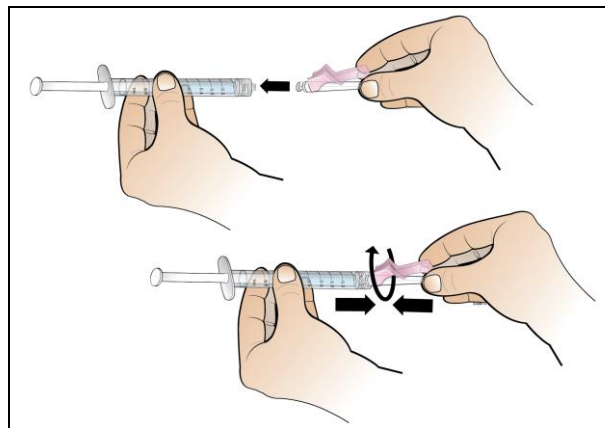
Lietojiet: ar nomērīto Nplate devu piepildīto šļirci un drošo adatu.

Rīkojieties šādi:

- turot plaukstā šļirci ar galu uz augšu, **izņemiet no iepakojuma drošo adatu;**



- **piestipriniet drošo adatu** piepildītajai šļircei. **Ar spēku, vienlaikus griežot, piestipriniet** šļircei drošo adatu. **Griežot pulksteņrādītāja kustības virzienā,** uzskrūvējiet Luera vītņotajam šļirces galam;
- tagad zāles ir gatavas injekcijai. **NEKAVĒJOTIES** veiciet 7. solī minētās darbības.

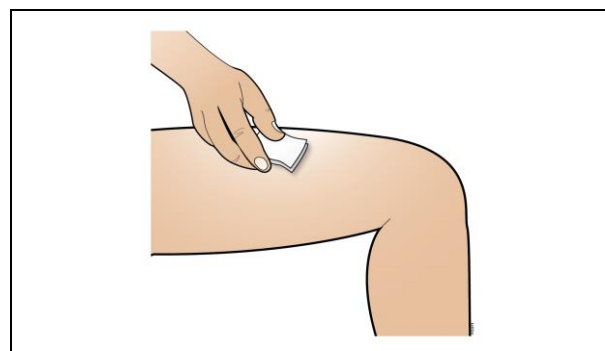
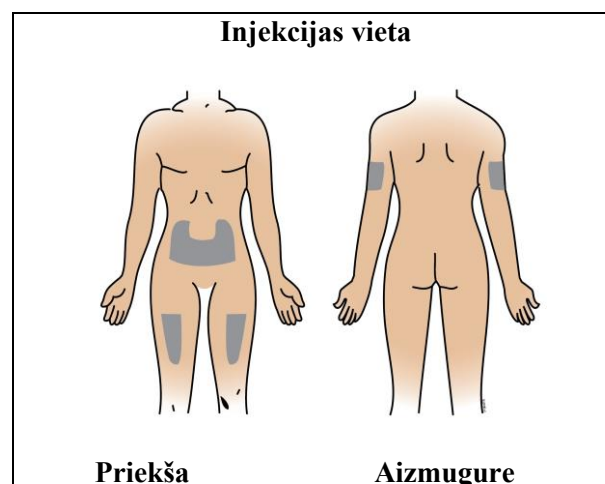


7. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Lietojiet: jaunu spirtā samitrinātu salveti.

Rīkojieties šādi:

- **izvēlieties injekcijas vietu.** Trīs ieteicamās Nplate injicēšanas vietas ir šādas:
 - augšstilbu priekšpusē vidusdaļā,
 - vēders, izņemot 5 centimetru zonu tieši ap nabu,
 - ja injekciju Jums veic kāds cits, to var veikt arī augšdelma ārpusē.
 - injekcijas cikliski ir jāveic katru reizi **citā** vietā;
- **neinjicējiet vietās, kur āda ir sāpīga, nobrāzta un cieta;**
- **neinjicējiet** vietās ar rētām vai strijām;
- veicot aplūveida kustības, ar spirta salveti notīriet Nplate injicēšanas vietu;
- pirms injekcijas vairs **nepieskarieties** šai vietai.

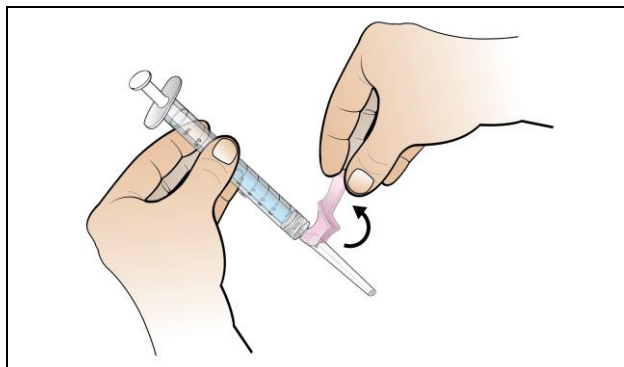


8. solis. Nplate šķidrums injicēšana

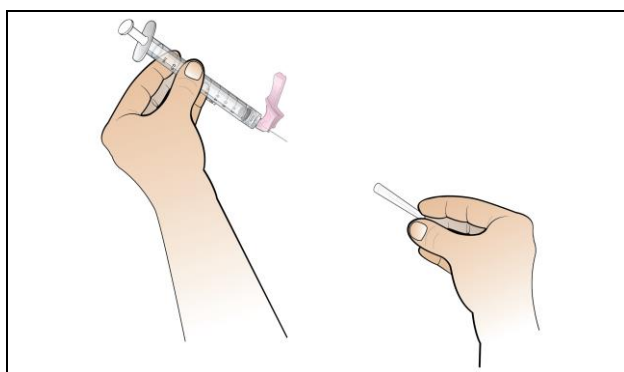
Lietojiet: piepildīto šļirci ar tai pievienotu adatu.

Rīkojieties šādi:

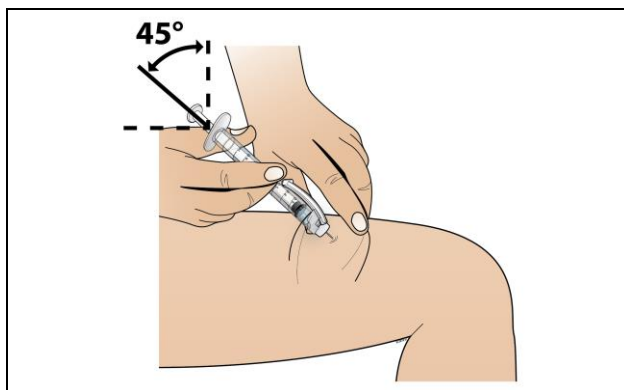
- **atvelciet atpakaļ sārto aizsargapvalku** (virzienā uz šļirci un prom no adatas);



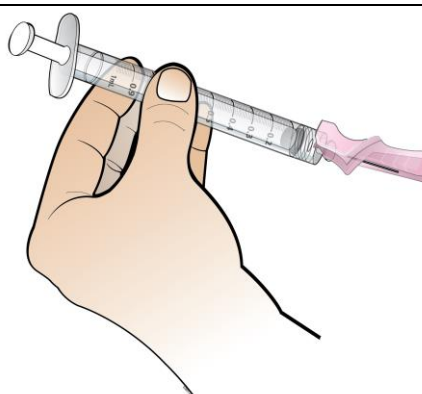
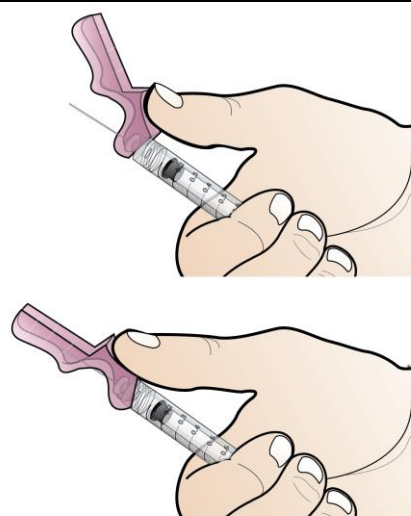
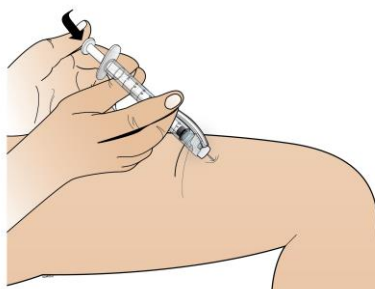
- **noņemiet caurspīdīgo adatas aizsargu**, turot šļirci vienā rokā un ar otru roku uzmanīgi velkot aizsargu taisni nost;
- caurspīdīgo adatas aizsargu **noņemiet** pirms injicēšanas;



- ar vienu roku **viegli satveriet notīrīto ādas zonu** un to cieši turiet. Ar otru roku **turiet šļirci (kā zīmuli) 45 grādu leņķī** pret ādu;
- veicot īsu, strauju kustību, **ieduriet adatu ādā**;



- injicējiet parakstīto devu subkutāni, kā norādījis ārsts, medmāsa vai farmaceits;
- kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, **uzmanoties, lai saglabātu tādu pašu leņķi, kā iedurot;**
- injekcijas vietā ir iespējama neliela asiņošana. Jūs varat uz 10 sekundēm piespiest injekcijas vietai vates tamponu vai marli;
- **neberzējiet injekcijas vietu.** Ja nepieciešams, injekcijas vietai var uzlīmēt plāksteri;
- **pēc injicēšanas ar īkšķi (pirksta galu) uzlieciet sārto drošības aizsargapvalku,** spiežot aizsargapvalku uz priekšu ar to pašu roku līdz brīdim, kad dzirdat un/vai sajūtat tā klikšķi un noslēgšanos virs adatas;
- **vizuāli pārlicinieties,** ka adatas gals ir apsegts. Pirms iznīcināšanas vienmēr uzlieciet adatai sārto drošības aizsargapvalku.



9. solis. Materiālu utilizācija

Rīkojieties šādi:

- **nekavējoties izmetiet šļirci ar apsegto adatu** asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā;
- **nekavējoties izmetiet izlietoto Nplate flakonu** atbilstošā atkritumu konteinerā;
- **pārlicinieties, ka visi citi materiāli tiek izmesti piemērotos konteineros.**

Injekcijas ierīci un Nplate flakonu **NEKAD** nedrīkst lietot atkārtoti.

- Izlietoto adatu un šļirci **izmetiet** necaurduramā konteinerā.
- Pāri palikušo Nplate **izmetiet** piemērotā atkritumu konteinerā. **Pāri palikušo Nplate flakonā NEKAD nedrīkst atkārtoti lietot citai injekcijai.**